

Family list

18 family members for:

JP3148247

Derived from 17 applications.

- 1 ACAT INHIBITORS**
Publication info: AU640680 B2 - 1993-09-02
- 2 ACAT INHIBITORS**
Publication info: AU6190190 A - 1991-03-07
- 3 ACAT INHIBITORS**
Publication info: CA2024300 A1 - 1991-03-01
- 4 ACYLCOENZYME A: CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE INHIBITORS**
Publication info: CN1050376 A - 1991-04-03
- 5 ACAT-INHIBITORENACAT-INHIBITOREN**
Publication info: DD297400 A5 - 1992-01-09
- 6 Acat inhibitors**
Publication info: EP0415413 A1 - 1991-03-06
- 7 No English title available**
Publication info: FI904223D D0 - 1990-08-27
- 8 PROCESS FOR PRODUCING INHIBITORS OF ACAT AND PHARMACEUTICAL PREPARATIVES CONTAINING SUCH ACTIVE SUBSTANCE**
Publication info: HU54628 A2 - 1991-03-28
- 9 ACAT INHIBITORS**
Publication info: IE903150 A1 - 1991-03-13
- 10 No English title available**
Publication info: IL95372D D0 - 1991-06-30
- 11 ACAT INHIBITOR**
Publication info: JP3148247 A - 1991-06-25
- 12 Acat inhibitors**
Publication info: NO903799 A - 1991-03-01
NO903799D D0 - 1990-08-30
- 13 AMINOACETAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF**
Publication info: NZ235109 A - 1992-10-28
- 14 Acat inhibitors for treating hypercholesterolemia**
Publication info: PH27372 A - 1993-06-21
- 15 Acat inhibitors**
Publication info: PT95148 A - 1991-05-22
- 16 ACAT INHIBITORS FOR TREATING HYPOCHOLESTEROLEMIA**
Publication info: US5153226 A - 1992-10-06
- 17 ACAT INHIBITORS**
Publication info: ZA9006937 A - 1992-05-27

BEST AVAILABLE COPY

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平3-148247

⑮ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)6月25日

C 07 C 237/04
A 61 K 31/16
31/165

ABX

7106-4H
7252-4C
7252-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 23 (全63頁)

⑭ 発明の名称 ACAT阻害剤

⑰ 特 願 平2-226830

⑱ 出 願 平2(1990)8月30日

優先権主張 ⑳ 1989年8月31日㉑ 米国(US)㉒ 401,367

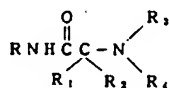
⑳ 発 明 者 アレクサンダー・ヴィ ドイツ連邦共和国7812 パートクロツインゲン、フオンロ
ルヘルム・クコロウス ゲンバハ-ヴェーク 10
キー㉑ 発 明 者 マーク・ウオーレス・ アメリカ合衆国ミシガン州(48118) チェルシー、イース
クレスウエル トミドルストリート131㉒ 出 願 人 ワーナー・ランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリスブ
ト・コンパニー レインズ、ティバーロード201㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ACAT阻害剤

2. 特許請求の範囲

1) 式



〔式中、Rは

(a) フェニル(CH₂)_n-〔ここでnは0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは
は下記の基：1～6個の炭素原子を有する直鎖状または
は分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または
は分枝鎖状のアルコキシ、

フェノキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル(ここでアルキルは1～4

個の炭素原子を有する)、

-NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は独立して水
素であるかまたは1～4個の炭素原子を有
する直鎖状または分枝鎖状のアルキルであ
る)から選択される置換基1～3個で置換され
ている)、(b) 1-または2-ナフチル〔これは置換さ
れていないかまたは下記の基：1～6個の炭素原子を有する直鎖状または
は分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または
は分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有する）、

-NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する）

から選択される置換基1～3個で置換されている）

であり、

R₁は

(a) 水素、または

(b) 1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

であり、

R₂は

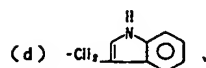
(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖

素または1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、またはR₁が水素である場合にはR₂はR₁で定義する基から選択されることができ；そしてR₁は1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族単環状複素環式基、フェニル、1-または2-ナフチル、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である）、-NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する）または-CH₂NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する）から選択される置換基1～3個で置換されたフェニル、1-または2-ナフチルである）

状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

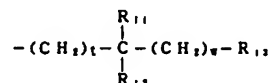
(c) p-フェニルメトキシベンジル、



(e) -CH₂CH₂S(O)₂-CH₃、

(f) フェニル、1-または2-ナフチル（これは置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている）、

(g) 下記の基



（ここでtは0～4であり；wは0～4であるが、ただしtおよびwの合計は5より大きくはなく；R₁₁およびR₁₂は独立して水

であるか、または

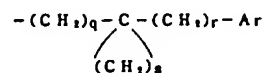
(h) R₁およびR₂はそれらが結合している炭素原子と一緒に3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

R₃は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



（ここでqは0～3であり、rは0～2であり；sは2～6であり、そして

Arは

フェニル、

1-または2-ナフチル、

フェニルまたは1-もしくは2-ナフチル（これは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

ベンジルオキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-NH-COCH₃、

-CONH₂、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

-CH₂COOH、

-CH₂CONH₂、

-NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は独立して水

る）、

-NH-(CH₂)_t-COO-アルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

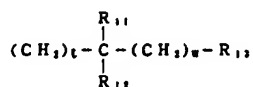
-SO₂NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する）、

-SO₂OR₃（ここでR₃は前述の定義を有する）または

-NH-SO₂R₄（ここでR₄は1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニルである）

で置換されている）である）、

(d) 下記の基



（ここでt、w、R₁₁、R₁₂およびR₁₃は前述の定義を有する）、または

(e) 9-フルオレニル；塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された9-

素であるか、またはアルキル基の末端炭素がOR₅基（ここでR₅は水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、2～5個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである）で場合により置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルであるか、またはR₇およびR₈はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により酸素原子または-NR₆（ここでR₆は前述の定義を有する）によって中断された5-または6-員環を形成する）、

-CH₂NR₇R₈（ここでR₇およびR₈は前述の定義を有する）、

-CH₂OR₉（ここでR₉は前述の定義を有する）、

-COO-アルキル（ここでアルキルは1～6個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合によりOR₅基またはNR₇R₈基（ここでR₇、R₈およびR₉は前述の定義を有する）で置換されてい

フルオレニル；または1-、2-もしくは4-位が1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、-COOH、-COOアルキル（ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ1～6個の炭素原子を有する）または-CONR₆R₇（ここでR₆およびR₇は前述の定義を有する）でモノ置換された9-フルオレニル

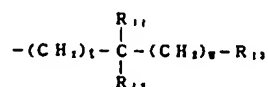
であり、

R₆は

(a) 水素、

(b) 飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



(ここで t 、 w 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は前述の定義を有する)、

(d) $-\text{SO}_2\text{R}_{14}$ (ここで R_{14} はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)、

(e) $-\text{C}(=\text{S})\text{NHR}_{15}$ (ここで R_{15} は飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖; フェニル $(\text{CH}_2)_x$ (ここで x は0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 は前述の定義を有する)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ (ここで R_8 および R_9 は前述の定義を有する)、1～

(ここで R_{16} はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそして R_{17} は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである) である)、

(h) $-\text{CNHR}_{18}$ (ここで R_{18} は前述の定義を有する)、

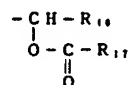
(i) または R_{19} は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそして R_{20} はトリチルである、

(j) 9-フルオレニル; またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、 $-\text{NHCO}$ アルキルまたは $-\text{CO}_2$ アルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である) から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオ

4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキコシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_{21}$ (ここで p は0、1または2でありそして R_{21} は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基1個または2個で置換されている) である)、

(f) $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$ (ここで R_{16} は前述の定義を有する)、

(g) $-\text{COR}_{16}$ (ここで R_{16} は R_{15} で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル; 9-フルオレニルメチレン; ピロリジノ; または下記の基:



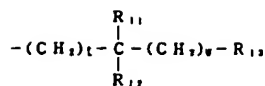
レニル、

(k) フェニル; または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキコシ、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l) $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_{22}$ (ここで p および R_{22} は前述の定義を有する)、

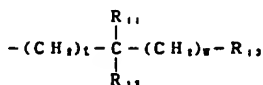
である)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩 [ただし R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に水素ではなく; R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく; そして R_2 、 R_3 および R_4 の各々が基



を示す場合には R_{11} は R_{12} と同じ意味ではなく；そして R_{12} および R_{13} は同時に置換された 9-フルオレニルではない。

- 2) R_1 が水素である請求項 1 記載の化合物。
 3) R_1 、 R_2 および R_3 のうちの 2 個が水素である請求項 1 記載の化合物。
 4) R_4 が下記の基



である請求項 3 記載の化合物。

- 5) R_{13} がフェニルであるか、または 1～6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、

アミド；

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンアセトアミド；

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロパンアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(2,2-ジフェニルエチル(アミノ))-アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(ジ

-COOH、-COOアルキル(ここでアルキルは 1～4 個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR₄R₅(ここで R₄ および R₅ は水素であるかまたは 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基である)または -CH₂NR₄R₅(ここで R₄ および R₅ は前述の定義を有する)から選択される置換基 1～3 個で置換されたフェニルである請求項 4 記載の化合物。

- 6) 下記の化合物：

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド；

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド；

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセト

フェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド；

2-[アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド；

N-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]カルボニル]-グリシン、エチルエステル；

2-[アセチル[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド；

N-[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-N-(フェニルメチル)アセトアミド；

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ジフェニルメチル) - (((2-メトキシフェニル) アミノ) カルボニル) - アミノ) アセトアミド;

N - (2,6-ジエチルフェニル) - 2 - (((2,6-ジメチルフェニル) アミノ) カルボニル) ジフェニルメチル) アミノ) アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (((4-(ジメチルアミノ)フェニル) アミノ) チオキソメチル) (2,2-ジフェニルエチル) アミノ) アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ジフェニルメチル) - (((4-メトキシフェニル) アミノ) チオキソメチル)) - アミノ) アセトアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (((4-ジメチルアミノ)フェニル) アミノ) チオキソメチル) (ジフェニルメチル) アミノ) アセトアミド;

ル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 4 - ニトロベンゾアミド;

N - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2,5-ジメトキシベンゾアミド;

N - (2 - ((2,6-ジエチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) ベンゾアミド;

4 - ((2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - (2,2-ジフェニルエチル) アミノ) - 4 - オキソ酪酸;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (ビス(フェニルメチル) アミノ) アセトアミド;

N - (2,6-ジエチルフェニル) - 2 - (((4-(ジメチルアミノ) - フェニル) アミノ) チオキソメチル) (ジフェニルメチル) - アミ

N - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2 - メトキシベンゾアミド;

4 - ((2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ジフェニルメチル) アミノ) カルボニル)安息香酸メチルエステル;

N - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゾアミド;

N - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2,2,3,3,4,4,4 - ヘプタフルオロブタンアミド;

N - (2,6-ジメチルフェニル) - 2 - ((N - (ジフェニルメチル) - N - (フェニルアミノ) カルボニル) アミノ) アセトアミド;

N - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2 - (4-メトキシフェニル) アミノ) アセトアミド;

(S) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - α - ((フェニルメチル) アミノ) ベンゼンプロパンアミド;

(S) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 4 - (フェニルメトキシ) - α - ((フェニルメチル) アミノ) ベンゼンプロパンアミド;

(S) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ジフェニルメチル) アミノ) プロパンアミド;

(S) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - α - ((ジフェニルメチル) アミノ) - 4 - (フェニルメトキシ) ベンゼンプロパンアミド;

(±) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4-メトキシフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド;

(±) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4-(ジメチルアミノ)

フェニル) フェニルメチル) アミノアセトアミド ;

(R)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1-フェニルエチル)アミノ)アセトアミド ;

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1-フェニルエチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-ヒドロキシフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノ)アセトアミド ;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ビス(4-クロロフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-ニトロフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-3-((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸メチルエステル ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2-メトキシフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-メチルフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ビス(4-フルオロフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((3-メチルフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2-クロロフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2-メチルフェニル)

(±)-3-((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸 ;

(±)-4-((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸エチルエステル ;

(±)-4-((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸 ;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±)-2-(アセチル((3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アセトアミド ;

$N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - (\pm) - ((2,2 - \text{ジフェニルエチル}) \text{アミノ}) \text{ベンゼンアセトアミド}$; または

$N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - (\pm) - ((2 - \text{フェニルエチル}) \text{アミノ}) \text{ベンゼンアセトアミド}$

である請求項5記載の化合物。

- 7) R_1 が1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ アルキル(ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝鎖状である)、 $-\text{NR}_2R_3$ (ここで R_2 および R_3 の各々は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有するアルキルである)または $-\text{CH}_2\text{NR}_2R_3$ (ここで R_2 および R_3 は前述の定義を有する)から選択される置換基1~3個で置換された1-または2-ナフチルである請

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{ビス}(2 - \text{ビリジニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド}$;

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (1 - (2 - \text{ビリジニル}) \text{エチル}) \text{アミノアセトアミド}$;

である請求項9記載の化合物。

- 11) R_1 が基 $-\text{COR}_2$ (ここで R_2 は1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル; フェニル $(\text{CH}_2)_x$ -(ここで x は0および2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 NR_2R_3 (ここで R_2 および R_3 は前述の定義を有する)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_2R_3$ (ここで R_2 および R_3 は前述の定義を有する)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_b\text{Ph}$ (ここで b は0または1でありそして Ph はフェニルである)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、

求項4記載の化合物。

- 8) $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{フェニルメチル}) \text{アミノアセトアミド}$;

$(S) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (1 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{エチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド}$; または

$(R) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (1 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{エチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド}$

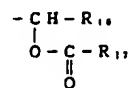
である請求項7記載の化合物。

- 9) R_1 が窒素、酸素または硫黄原子の1~3個を有する芳香族単環状複素環式基である請求項4記載の化合物。

- 10) $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{フェニル} - (2 - \text{チエニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド}$;

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{フェニル} (2 - \text{ビリジニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド}$;

$-(\text{CH}_2)_p - \text{COOR}_2$ (ここで p は0、1または2でありそして R_2 は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている]; 塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1~7個で置換されている1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル; 9-フルオレニルメチレン; ピロリジノ; または下記の基



(ここで R_{11} はフェニルであるか、または1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそして R_{12} は1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である]である請求項3記載

の化合物。

12) 下記の化合物：

(s)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ)-4-(フェニルメトキシ)-ベンゼンプロパンアミド；

(S)- α -(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ)-4-フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ベンゼンプロパンアミド；

(S)- α -N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジエチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-ベンゼンプロパンアミド；

および

(S)-N-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル)- α -フェニルベンゼンアセトアミド；

である請求項11記載の化合物。

- 13) R_1 が基-CO R_2 、(ここで R_2 は飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル(CH $_5$) $_x$ -(ここで x は0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR $_3$ 、R $_4$ -(ここでR $_3$ およびR $_4$ は前述の定義を有する)、-CH $_2$ NR $_3$ 、R $_4$ -(ここでR $_3$ およびR $_4$ は前述の定義を有する)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH $_2$) $_p$ -COOR $_3$ 、(ここで p は0、1または2でありそしてR $_3$ は水素であるかまたは1

ミド；

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(4-クロロ-1-オキソブチル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

(\pm)- α -(ベンゾイルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド；

(\pm)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(1-オキソフェニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド；

(\pm)-シス-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド；

2-(アセチル(ジフェニルメチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アセトアミド；

N-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル-N-(ジフェニルメチル)-ベンゾアミド；

~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている)である)である請求項3記載の化合物。

14) 下記の化合物：

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-メチル)-2-オキソエチル)カルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-オキソ-1-(4-フェニルメトキシ)フェニル)メチル)-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)エチル)カルバメート；

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ア

ミノ〕 - 1 - (1H-インドル - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - エチル〕カルバメート；

(S) - (1,1-ジメチルエチル) (1 - (1H-インドル - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 2 - (2,4,6-トリフルオロフェニル) アミノ) エチル〕カルバメート；

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル) カルバミン酸、フェニルメチルエステル；

(S) - (1 - ((2,6-ビス(1-メチルエステル) フェニル) アミノ) - カルボニル) - 3 - (メチルチオ) プロピル) カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 1 - メチルエチル) カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1

リフルオロフェニル) アミノ) エチル) カルバメート；

(2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - エチル) - (ジフェニルメチル) - カルバミン酸メチルエステル；

1,1-ジメチルエチル - (2 - (2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバメート；

(±) - 1,1-ジメチルエチル - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルメチル) エチル) メチルカルバメート；

(S) - 1,1-ジメチルエチル - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルメチル) エチル) - メチルカルバメート；

(S) - (1 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - カルボニル - 3 - フェニルプロピル) - カルバミン酸、1,1

- ((4 - (フェニルメトキシ) フェニル) メチル) エチル) - カルバミン酸、9H-フルオレン - 9 - イルメチルエステル；

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ((4 - (フェニルメトキシ) フェニル) メチル) エチル) カルバミン酸、9H-フルオレン - 9 - イルメチルエステル；

フェニルメチル(±) - 2 - ((2,6-ジメチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) エチル) カルバメート；

フェニルメチル - (±) - 2 - (2,6-ジエチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) エチル) カルバメート；

フェニルメチル(±) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) - フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) エチル) カルバメート；

1,1-ジメチルエチル(S) - 2 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) - 2 - ((2,4,6-ト

- ジメチルエチルエステル；

(2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ((4 - (フェニルメトキシ) フェニル) メチル) エチル) カルバミン酸、メチルエステル；

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル) フェニル) アミノ) - 1 - メチル - 2 - オキソエチル) メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

(S) - (2 - オキソ - 1 - ((4 - フェニルメトキシ) フェニル) メチル) - 2 - ((2,4,6-トリメトキシフェニル) アミノ) エチル) カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；および

(S) - (1 - (1H-インドル - 3 - イルメチル) - 2 - オキソ - 2 - (2,4,6-トリメトキシフェニル) アミノ) エチル) カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル；

である請求項13記載の化合物。

15) R₁が-CONHR₂、(ここでR₂は飽和されている

か、または1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖；フェニル $(CH_2)_x$ -[ここでxは0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 NR_1R_2 (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、 $-CH_2NR_1R_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(CH_2)_p-COOR_3$ (ここでpは0、1または2でありそして R_3 は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている]である]である請求項3記載の化合物。

16) 下記の化合物：

$(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-\alpha-([[(1,1-ジメチルエチル)$

アミド；

$(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-\alpha-([[(フェニルメチル)アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド；$

$(S)-\alpha-([[(ブチルアミノ)カルボニル]アミノ]N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；$

$N-([[(2-([[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル](ジフェニルメチル)アミノ]カルボニル]-グリシンエチルエステル；$

$N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([[(ジフェニルメチル)-[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]アセトアミドおよび$

$N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([[(フェニルアミノ)-カルボニル]フェニルメチル)アミノ]アセトアミド$

アミノ]カルボニル]アミノ]-4-フェニルメトキシ]ベンゼンプロパンアミド；

$(S)-\alpha-([[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]-アミノ)-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；$

$N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-\alpha-([[(フェニルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド；$

$N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-\alpha-([[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド；$

$(S)-\alpha-([[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド；$

$(S)-\alpha-([[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]-アミノ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパン$

である請求項15記載の化合物。

17) R_1 が飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である請求項3記載の化合物。

18) $(Z)-2-([[(9-オクタデセニル)(フェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；$

$(Z)-2-([[(9-オクタデセニル)(2-フェニルエチル)アミノ]-カルボニル]アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド；$

$(Z)-([[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-カルボニル]-9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリアセトアミド；$

$(Z)-2-([[(4-メチルフェニル)スルホニル](9-オクタデセニル)-アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド；$

$(Z)-2-([[(9-オクタデセニルアミノ)$

-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド; および

(Z)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(9-オクタデセニルアミノ)アセトアミド

である請求項17記載の化合物。

19) R_1 が基-SO₂R₁ (ここでR₁はモルホリノ、フェニル、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)である請求項3記載の化合物。

20) (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(4-モルフォリニルスルホニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;
(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド; および

(S)-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド、である請求項19記載の化合物。

21) N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド、

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモアセトアミドおよび

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモフェニルアセトアミドから選択される化合物。

22) 請求項1記載の化合物の有効量および薬学的に許容しうる担体を含有するコレステロール調整用医薬組成物。

23) 請求項1記載の化合物の有効量を薬学的に許容しうる担体と一緒にして患者に投与することからなる高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療方法。

3.発明の詳細な説明

本発明は薬理活性を有する化合物、該化合物を含有する医薬組成物および薬学的治療方法に関する。さらに詳しく云えば、本発明は酵素、アシル補酵素A:コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)を阻害するある種のアミノ酸アミド化合物、該化合物を含有する医薬組成物並びに高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療方法に関する。本発明はまた薬学的に活性な本発明化合物を製造するのに有用な新規中間体をも記載している。

最近、ヒトの病理学的状態でコレステロールの高められた血漿レベルの果す役割が大いに注目を与えている。血管系中におけるコレステロールの沈積は、多種の病理学的状態例えば冠状動脈性心臓病の原因として指摘されてきた。

最初この問題の研究は、全血清コレステロールレベルを低下させるのに有効な治療剤を見出そうとする方向に向けられた。今日ではコレステロールは、コレステリルエステルおよびトリ

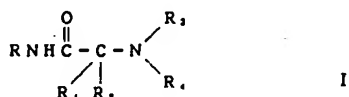
グリセリドからなるコア並びに主としてリン脂質および特異レセプターにより認識される多種の型のタンパク質からなる外部よりなる複合体粒子の形態で血中において輸送されることは知られている。例えば、コレステロールは低密度リポタンパク質コレステロール(LDLコレステロール)の形態で血管中の沈積部位に運ばれそして高密度のリポタンパク質コレステロール(HDLコレステロール)によって該沈積部位から離れる。

これらの発見に続いて、血清コレステロールを抑制する治療剤の探索はそれらの作用により選択的である化合物、すなわちHDLコレステロールの血清レベルを上昇させそして/またはLDLコレステロールのレベルを低下させるのに有効である剤を見出す方向に変わった。このような剤は血清コレステロールのレベルを調整するのに有効であるけれども、それらは胃腸壁を通しての身体中の食事によるコレステロールの初期吸収を抑制するのにはほとんどまたは全く

効果を有しない。

胃腸粘膜性細胞中において食事によるコレステロールは遊離コレステロールとして吸収され、それは酵素アシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) の作用によりエステル化されるはずであり、次に乳状脂粒中に包みこまれることができ、血液の流れの中に放出される。すなわち、ACATの作用を有効に阻害する治療剤は食事のコレステロールの血流中への胃腸吸収または身体自体の調整作用によって胃腸内にあらかじめ放出されたコレステロールの再吸収を防止する。

本発明は下記の一般式 I



で表される、アシル-補酵素 A:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害活性を有する一群の化合物並びに該化合物の製造に

-NR₃R₄ (ここで R₃ および R₄ は独立して水素であるかまたは 1~4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基 1~3 個で置換されている}、

(b) 1-または 2-ナフチル (これは置換されていないかまたは下記の基:

1~6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1~6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル (ここでアルキルは 1~4 個の炭素原子を有する)、

有用な中間体またはそれらの薬学的に許容する塩を提供する。

上記式 I において R は

(a) フェニル (CH₂)_n- (ここで n は 0~2 であり、フェニル環は置換されていないかまたは下記の基

1~6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1~6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

フェノキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル (ここでアルキルは 1~4 個の炭素原子を有する)、

-NR₃R₄ (ここで R₃ および R₄ は前述の定義を有する)

から選択される置換基 1~3 個で置換されている}

であり、

R₁ は

(a) 水素または

(b) 1~6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

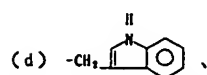
であり、

R₂ は

(a) 水素、

(b) 1~20 個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは 1~3 個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) p-フェニルメトキシベンジル、

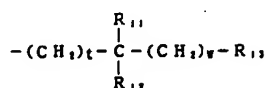


(e) -CH₂CH₂S(O)₀₋₂CH₃、

(f) フェニル、1-または 2-ナフチル (これ

は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている)、

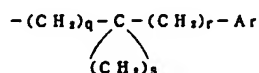
(g) 下記の基



(ここでtは0～4であり; wは0～4であるが、ただしtおよびwの合計は5より大きくはなく; R₁₁およびR₁₂は独立して水素または1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、またはR₁₁が水素である場合にはR₁₂はR₁₁で定義する基から選択されることができ; そしてR₁₃は1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族単環状複素環式基、フェニル、1-または2-ナフチル、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状ま

は分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



(ここでqは0～3であり、rは0～2であり、sは2～6であり、そして

Arは

フェニル、

1-または2-ナフチル、

フェニルまたは1-もしくは2-ナフチル

(これは下記の基:

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

ベンジルオキシ、

フッ素、

塩素、

または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、-COOH、COOアルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)、-NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する)または-CH₂NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する)から選択される置換基1～3個で置換されたフェニル、1-または2-ナフチルである)、

であるか、または

(h) R₁およびR₂はそれらが結合している炭素原子と一緒に3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

R₃は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3の二重結合を有する直鎖状また

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

-NH-COCH₃、

-CONH₂、

-COOH、

-COOアルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)、

-CH₂COOH、

-CH₂CONH₂、

-NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は独立して水素であるか、またはアルキル基の末端炭素がOR₃基(ここでR₃は水素、1～6個の炭素原子を有するアルキル、2～5個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである)で場合により置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルであるか、またはR₁およびR₂はそれらが結合している窒素原子と一緒に3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、場合により酸素原子または-NR₃

(ここで R_1 は前述の定義を有する)によって中断された5-または6-員環を形成する);

$-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、

$-\text{CH}_2\text{OR}_1$ (ここで R_1 は前述の定義を有する)、

$-\text{COO}-$ アルキル (ここでアルキルは1~6個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合により OR 、基または NR_1R_2 基 (ここで R_1 、 R_2 および R_3 は前述の定義を有する) で置換されている)、

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)-\text{COO}-$ アルキル (ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)、

$-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、

$-\text{SO}_2\text{OR}_1$ (ここで R_1 は前述の定義を有する)

または

$-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 は1~4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニル

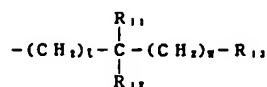
であり、

R_1 は

(a) 水素、

(b) 飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



(ここで t 、 w 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は前述の定義を有する)、

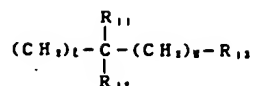
(d) $-\text{SO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 はモルホリノ、フェニル、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)、

(e) $-\text{C}(\text{S})(\text{NH})\text{R}_1$ (ここで R_1 は飽和されているかま

である)

で置換されている)である)、

(d) 下記の基



(ここで t 、 w 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は前述の定義を有する)、または

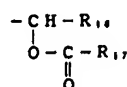
(e) 9-フルオレニル; 塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された9-フルオレニル; または1-, 2-もしくは4-位が1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ アルキル (ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ1~6個の炭素原子を有する) または $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する) でモノ置換された9-フルオレニル

または1~3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖; フェニル $(\text{CH}_2)_x-$ (ここで x は0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 NR_1R_2 (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキコシ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_1$ (ここで p は0、1または2でありそして R_1 は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基1個または2個で置換されている)である)、

(f) $-\text{CO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 は前述の定義を有する)、

(g) $-\text{COR}_1$ (ここで R_1 は R_{13} で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭

素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル；9-フルオレニルメチレン；ピロリジノ；または下記の基：

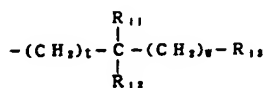


(ここで R_{16} はフェニルであるか、または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそして R_{17} は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である)。

(h) $-\text{CNHR}_{18}$ (ここで R_{18} は前述の定義を有する)。

(i) または R_2 は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそして

はなく； R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく；そして R_2 、 R_3 および R_4 の各々が基



を示す場合には R_{11} は R_{12} と同じ意味ではなく；そして R_{11} および R_{12} は同時に置換された9-フルオレニルではない)。

本発明はまた式Iの化合物を含有する医薬組成物並びに式Iの化合物を用いる高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療法を提供する。 R_2 および R_3 が両方とも水素である式Iの化合物は薬学的に有用な本発明化合物の製造における中間体として有用である。その他の式Iの化合物の全てはACAT阻害剤である。

式Iによって表される本発明化合物は高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症

R_4 はトリチルである。

(j) 9-フルオレニル；またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、 $-\text{NHCO}$ アルキルまたは $-\text{CO}_2$ アルキル(ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である)から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオレニル、

(k) フェニル；または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l) $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_{19}$ (ここで p および R_{19} は前述の定義を有する)

である)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩(ただし R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に水素で

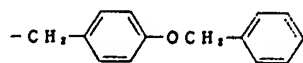
の治療に有用なACAT阻害剤である新規なN,N'-ジ置換アミノ酸アミド化合物群を提供する。さらに、N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-ブロモプロパンアミド、N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-ブロモ-2-フェニルアセトアミド、およびN-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモアセトアミドは式Iの化合物を製造するための中間体として有用である以外に、ACAT阻害剤として有用でありそして本発明の一部分である。

1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状飽和アルキル基の具体例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-ヘキサデシル、2,2-ジメチルドデシル、2-エチルテトラデシルおよびn-オクタデシル基がある。

1～20個の炭素原子および1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基の具体例としてはエチニル、2-プロベニル、2-ブテニル、3-ペンテニル、2-オクテニル、5-ノネニル、4-ウンデセニル、5-ヘプタデセニル、3-オクタデセニル、9-オクタデセニル、2,2-ジメチル-11-エイコセニル、9,12-オクタデカジエニルおよびヘキサデセニルがある。

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ基の例としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-ブトキシおよびペンチルオキシがある。

基p-フェニルメトキシベンジルは下記の構造を有する。



(O)。

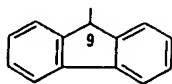
基-CH₂CH₂SCH₃はスルフィド誘導体並びにス

示す場合の第三アミンである。R₁およびR₂が表すことのできる低級アルキル基の具体例はメチル、エチルおよびn-プロピルである。

本明細書中に使用の1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基の具体例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルである。

置換基R₁が置換フェニル基である場合、そのフェニル環は2位または6位かのいずれかの位置で置換されうる。

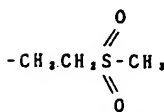
本明細書中に使用される基9-フルオレニルは9-位を介して結合されている下記の構造



の置換基を意味する。

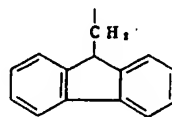
本明細書中に使用される基9-フルオレニルメチレンは下記の構造

ルホンおよびスルホキソドを表し、さらに説明すれば下記のようなことができる。



基Rは基フェニル-(CH₂)_n-（ここでnは0、1または2であり、そしてフェニル部分は置換されていないかまたは置換されている）を表すことができる。換言すれば、Rはフェニル、ベンジルまたはフェニルエチル（ここでフェニル環またはフェニル部分は2～6位のいずれかの位置で置換されているかまたは置換されていない）を表すことができる。

本明細書中に定義された-NR₁R₂置換基は、R₁およびR₂の各々が水素であるアミノであるかまたはR₁およびR₂の一方が水素を示しそして他方が低級アルキルを示す場合の第二アミンであるかまたはR₁およびR₂の各々が低級アルキル基を



の置換基を意味する。

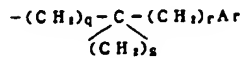
置換基R₁およびR₂はその中に1～3個の酸素、硫黄または窒素有する芳香族単環状複素環式基を示すことができる。このような複素環式基の例は下記のとおりである。

2-または3-チエニル；2-または3-フランニル；2-、または3-、または4-ピリジニルまたは-ピリジニル-N-オキシド；2、4、または5-ピリミジニル；3-または4-ピリダジニル；2-ピラジニル；2-または3-ピロリル；3-、4-、または5-ピラゾリル；3-、4-、または5-オキサゾリル；3-、4-、または5-イソキサゾリル；5-テトラゾリル；3-または5-(1,2,4-)トリアゾリル；4-または5-(1,2,3-)トリアゾリル；2-、

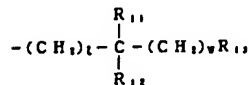
4-、または5-イミダゾリル。

本発明の好ましい化合物はRがフェニルまたは置換フェニルである化合物であるが、2,6-位で置換されたフェニルがより好ましい。

本発明のその他の好ましい化合物はR₃が基



または基



(上記においてq、r、s、Ar、t、w、R₁₁、R₁₂およびR₁₃は式Iに定義した意味を有する)を示す化合物である。

また式Iの化合物の薬学的に許容しうる塩も本発明の一部として包含される。

酸付加塩はこれら化合物の遊離塩基形態から、それを適当な無毒性の薬学的に許容しうる酸1当量と反応させ次に該反応に用いた溶媒を蒸発

本発明化合物の酸付加塩を形成するのに適当な酸は必ずしも以下に限定されるものではないが、酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、臭化水素酸、塩酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、パモイック酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸および酒石酸をあげることができる。無毒性の薬学的に許容しうる塩の形成に適当な酸の種類は製薬処方技術の実施者によく知られている(例えばStephen N. Berge, et al., J. Pharm. Sciences, 66:1~19(1977)参照)。

本発明化合物はまた、該化合物中の1個またはそれ以上の不斉中心の存在のために種々の立体異性体でも存在しうる。本発明は該化合物の全ての立体異性体並びにその混合物例えばラセミ混合物を意図している。所望により、例えばキラルクロマトグラフィーカラム中での立体異性体の分離のような本技術分野で知られた手法によって個々の立体異性体を得ることができ

させ、ついで所望によりその塩を再結晶することにより生成されうる。遊離塩基はその酸付加塩を適当な塩基例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等とともに該塩の水溶液と反応させることによって該塩から回収されうる。

る。

さらに、本発明化合物は非溶媒和物形態並びに例えば水、エタノール等のような薬学的に許容しうる溶媒との溶媒和物形態で存在しうる。一般に、溶媒和物形態は本発明の目的上では非溶媒和物形態と等価であるとみなされる。

後記第1表に示されるデータから分かるように、本発明化合物は酵素アシル-CoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) の強力な阻害剤であり、従って胃腸細胞壁を横断するコレステロールのエステル化および輸送を阻止するのに有効である。すなわち、本発明化合物は高コレステロール血症またはアテローム性動脈硬化症治療用の製剤において有用である。

代表的な本発明化合物がACATを阻害する能力は、Field, F.J. and Solone, R.G., Biochemica et Biophysica 712:557~570(1982)により十分に記載されているインビトロ試験を用いて測定された。該試験はウサギの胃腸ミクロソ

ームを含有する組織標本において、放射線標識オレイン酸から生成される放射線標識コレステロールオレオートの量を測定することによってオレイン酸によるコレステロールのアシル化を阻止し得る供試化合物の能力を評価する。

第1表には IC_{50} 値：すなわち酵素の50%発現を阻害するのに必要とされる供試化合物の濃度として表示されているデータが示されている。

第 1 表

実施例の 化合物	IC_{50} (μM)
4	0.055
10	0.10
21	1.05
41	0.35
52	0.96

APCCと称する1種のインビボスクリーンにおいて、雄のスプラーク・ダウレイ (Sprague-Dawley) ラット (200~225g) を任意にいくつかの処置群に分け、それらにビヒクル (CMC/トウイーン) またはビヒクルに懸濁した各化合物の

懸濁液のいずれかを4PMに投与した。次に通常の食事用食餌を指示により1%または0.5%のいずれか一方のコリン酸とともにPCC食餌 (RR 740-02122) で置き換えた。各ラットに夜の間に任意に該食餌を食べさせそしてそれらラットを8AMに犠牲にして、標準手法 (RR 740-02122) を用いてコレステロール分析のために血液試料を得た。前記ビヒクルに対する平均コレステロール値間の統計的差異を、分散分析次にフィッシャー最下位テストを用いて決定した。代表的な本発明化合物についてのこの試験結果は下記の第2表に示すとおりである。

第 2 表

実施例の 化合物	変化 % (mg/dl)
4	-45
10	-30
11	-3
14	-24

高コレステロール血症またはアテローム性動

脈硬化症の治療剤として使用する場合、式Iの化合物は1日当り250~3000mgの投与量で患者に投与される。これは体重約70kgの標準の成人では1日当り体重1kgにつき5~40mgの投与量に相当する。しかしながら、用いる具体的な投与量は患者の必要性、治療されている状態の重度および用いられる化合物の活性によって変更し得る。個々の状態に最適な投与量の決定は当業者ならば容易である。

本発明化合物から医薬組成物を調製する場合、薬学的に許容しうる不活性担体は固形物または液体のいずれかであることができる。固形製剤の例としては粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセルおよびカシエーがある。

固形担体は希釈剤、香味剤、溶解剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤または錠剤膨化剤としても作用しうる1種以上の物質であることができるし、それはまたカプセル化物質であることもできる。

粉剤の場合、担体は微粉化活性成分との混合

物で存在する微粉化活性固形物である。錠剤の場合、活性化合物は必要な結合性質を有する担体と適当な割合で混合されそして所望の形および大きさに成形される。

粉剤および錠剤は約5~約70重量%の活性成分を含有するのが好ましい。適当な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、砂糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融解ワックス、ココアバター等である。

「製剤」の用語は担体としてのカプセル化物質を使用した活性化合物の製剤を包含することを意図するものであり、それは活性成分 (他の担体を含有するか、または含有しないで) が担体により包囲されそしてそれ故にその担体と結合しているカプセルを提供する。同様に、カシエーも包含される。

錠剤、粉剤、カシエーおよびカプセルは経口用に適した固形剤形として使用され得る。

液体製剤の例としては経口用に適した溶液、懸濁液および乳液がある。経口用の水溶液は水中に活性化合物を溶解し次いで所望に応じて、適当な香料、着色剤、安定剤及び緩化剤を加えることにより調製できる。経口用水性懸濁液は粘ちょう性物質例えば天然ゴムもしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび製薬処方技術で知られたその他の懸濁剤とともに微粉化活性成分を水中に分散させることにより調製される。

製剤は単位剤形であるのが好ましい。このような形態において、製剤は適当量の活性成分を含有する単位投与量に分けられる。単位剤形は包装された製剤であることができ、そのパッケージは個別の量の製剤を含有しており、例えばバイアルまたはアンプル中にパックされた錠剤、カプセルおよび粉剤である。また、単位剤形はカプセル、カシエーまたは錠剤それ自体であることもできるし、あるいは包装された形態での

知られた手法によってアルキル化またはアシル化して(6)で示される式Iのその他の化合物が得られる。反応時間は用いるアシル化またはアルキル化試薬によるが、数分から数日間に変更することができる。これらの反応はいずれもの非プロトン非極性溶媒中で実施されうる。アルキル化反応はまた加熱下でDMF中において実施することもできる。

また本発明化合物はチャートIのスキーム2に概略した手法によって製造することもできる。そこでは適当なアミノ酸(7)を(ヒープチル O_2C)₂Oまたはベンジルクロロホルメートで処理することによってヒープトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルで保護する。該反応を例えばトリエチルアミン、THFおよび炭酸水素ナトリウム、ジオキサンおよび水中において約0℃～室温で1～24時間実施して保護されたアミン(8)を得ることができる。次にこの保護されたアミン(8)を溶媒例えばTHF、ジクロロメタン、酢酸エチルまたはジエチルエーテル中

これらのいずれかの適当数であることもできる。

本発明化合物は種々の手法で製造することができ、その全ては本技術分野でよく知られている。

下記のチャートI、スキーム1に関して、該化合物は α -ハロアシルハライド(1)とアミン(2)とをアセトニトリルまたは非極性非プロトン性溶媒例えばTHF、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタンもしくはジオキサン中において約-78℃から室温までの温度で約5分～約2時間反応させることによって製造することができる。得られたアミド(3)にアミン(4)を加え、次に反応を用いるアミン(4)によるが約0℃～100℃で約1時間～3日間進行させる。またアミド(3)から溶媒を除去し、そのアミド(3)とアミン(4)とをDMF中で合一しついで反応混合物を加熱煮沸してもよい。上記それぞれの操作によってR₁が水素である式Iの化合物(5)が得られる。(5)の化合物を本技術分野でよく

において約-40℃～0℃で1～3時間、式ハロ-COOR₂。(ここでR₂は例えばイソブチルである)のハロホルメートで処理し、ついで式RNH₂のアミンを加え、反応を約1～72時間進行させてアミド(9)を得る。アミド(9)を例えば鉱酸もしくはトリフルオロ酢酸の使用によりまたは水素化分解によりまたは酢酸中でのHBrにより脱保護すると遊離アミン(10)が得られる。このアミドはまたHClガスおよびメチレンクロライドを用いて0℃で脱保護することもできる。アミンは前記で一般的に記載されたようにしてアルキル化およびアシル化されて式Iの化合物になる。アルキル化はまた還元アミノ化によっても達成されうる。

チャートIにおいて記号R、R₁、R₂、R₃およびR₄は式Iに定義した意味を有し、ハロは塩素または臭素でありそしてBはヒープチルまたはベンジルである。

式(5)としてスキーム1に示した化合物はまた、スキーム2に記載のアミン(10)および適当

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{X}-\text{C}-\text{Y} \end{array}$$
 なカルバミル化合物 (X-C-Y; ここでX-CH-YはR₁である) の混合物を不活性溶媒例えばトルエン中で加熱し、触媒例えば塩化水素の存在下で加熱還流しつつ生成水をディーンスタークトラップで除去することによっても製造することができる。

チャート I のスキーム 1 において、アミン H₂NR₂ の R₂ が立体障害をうけておりそして/または式 (3) の化合物中の R₁ および R₂ が水素以外である場合には、ハロを R₁NH₂ で置換するのに例えば高温および長い反応時間のような強制条件が必要とされうる。

R₁ が -CH₂CH₂S(O)₂-, -CH₂- を示し、そして R₂ がスルホンまたはスルホキシド誘導体である本発明化合物は、対応するスルフィド化合物を不活性溶媒例えばジクロロメタン中において 1~36 時間化学量論的量の酸化剤例えばメタクロロ過安息香酸で処理することによって製造される。

D.A. Walsh, *Synthesis*, 1980, 677 によるベンゾフェノン類について概略されたようにして製造することができる。また、別法を用いて必要とされる複素環式アミンを合成することができる (例えば、Meyers and Sircar, "Addition to the Cyano Group to form Heterocycles," in the Chemistry of the Cyano Group, Ed. Z. Rappoport, J. Wiley and Sons, New York, p. 341 (1970) に概説された手法によって適当に保護されたフェニルグリシノニトリルから)。

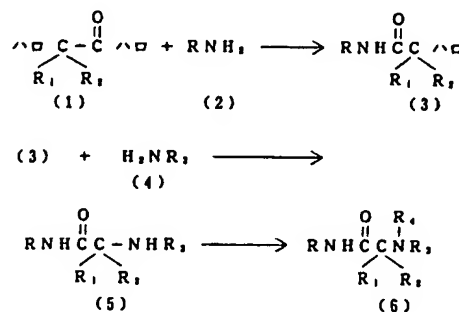
スキーム 2 において、R₁ が水素であるアミノ酸 (7) は、マロン酸誘導体 (AcNHCH(CO₂C₂H₅)) を適当な塩基例えばナトリウムエトキシドの存在下においてアルキルハライド (R₂ハロ) と反応させることによって合成することができる。酸 (6 N HCl) または塩基 (5 N NaOH) 触媒での加水分解を用いてアミノ酸 (7) を得ることができる。

化合物 (2) および (4) が表すことのできるベンズヒドリルアミンは商業的に入手しうるかまたは本技術分野でよく知られた手法例えば対応するベンゾフェノンオキシムの還元により、または酸媒体中での適当なベンズヒドロールのベンジルカルバメートによる縮合およびそれに続くアルカリ加水分解により製造されうる。ベンゾフェノン類の製造は本技術分野でよく知られている (例えば D.A. Walsh, *Synthesis*, 1980, 677 参照)。

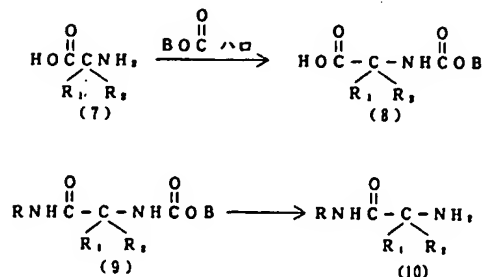
該ベンズヒドリルアミン類の複素環式類似体の合成に必要とされる複素環式フェノン類は、

チャート I

スキーム 1 :

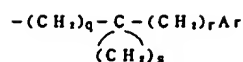


スキーム 2 :



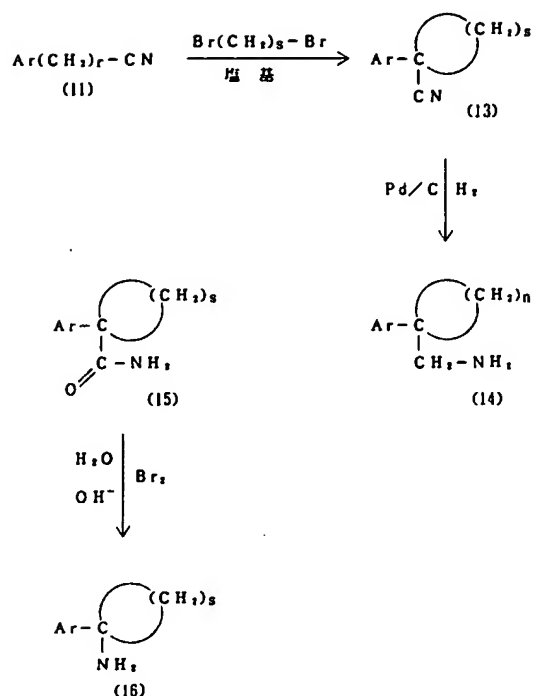
→ 式 1

チャート I のスキーム I において、R₃ が基



を示すアミン(4)は下記チャート II に記載のよう
にして製造される。これらアミン類は J.
Org. Chem., 36(9), 1308(1971)に記載の一般
的手法によって製造される。チャート II について、
フェニルアセトニトリルまたは適当に置換され
たフェニルアセトニトリル(11)を塩基の存在下
において α-ωジブロモアルカンと反応させると
シクロアルキルニトリル(13)が製造される。
このシクロアルキルニトリルを貴金属触媒上で
水素を用いて接触還元するとアリール(アミノ
メチル)シクロアルカン(14)が得られる。また
シクロアルキルニトリルを酸加水分解すると対
応するアミド(15)になり、これはホフマン分解
によってアミン(16)に変換される。

チャート II



以下に本発明を実施例により説明する。

実施例 1

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド

Et₃N (1.1g, 10ミリモル) を含有する CH₂Cl₂ (25ml) 中に溶解した 2,6-ジイソプロピルアニリン (1.77g, 10ミリモル) のよく攪拌した氷冷溶液に、CH₂Cl₂ (5ml) 中における (±)2-プロモプロピオニルブロマイド (2.16g, 10ミリモル) の溶液を加えた。30分後に氷浴を除去し、反応混合物を室温で16時間攪拌しついで還流下で2時間加熱した。それを CH₂Cl₂ (25ml) で希釈し、その溶液を水洗し、無水 MgSO₄ で乾燥しついで蒸発して軟質固形物 3.5g を得た。それをヘキサンで摩砕し、次に濾過して白色固形物 2.2g (70%) を得た。¹H NMR は標記化合物に一致した。

上記実験で 2-プロモプロピオニルブロマイドの代わりにクロロアセチルクロライドを置き換えることによって、(±)-N-(2,6-ビス

(1-メチルエチル)フェニル)-2-クロロアセトアニリド誘導体 2.3g (90%) が得られた。同様に、上記実験で 2-プロモプロピオニルブロマイドの代わりに (±)2-プロモヘキサノイルブロマイドを置き換えることによって、(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモヘキサノイルアミド誘導体 2.8g (79%) が得られた。

実施例 2

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ]プロパンアミド

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド 1.1g (3.5ミリモル)、1-フェニルシクロペンチルアミン 0.62g (3.5ミリモル) および CH₃CN (20ml) 中の Et₃N 0.4g (4.0ミリモル) の混合物を還流下で18時間加熱した。その溶液を蒸発し、残留物を EtOAc 中に溶解した。その溶液を水洗し、無水 MgSO₄ で乾燥しついで蒸留して固形物を得、

それをクロマトグラフィー (SiO_2 , CH_2Cl_2 / CH_3OH (10%)) により精製して所望の物質 0.3g (21%) を得た。

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	79.10	9.34	6.83
実測値:	79.00	9.44	6.63

同様にして、上記操作で (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモヘキサナムドを使用することにより (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ)ヘキサナムドが 52% 収率で得られた。

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	80.35	9.83	6.25
実測値:	80.13	9.85	6.02

実施例 3

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ)ヘキサナムド

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.45\text{CHCl}_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	57.96	6.77	7.97
実測値:	58.01	6.75	7.91

質量スペクトルは 473 で分子イオンピークを示す。

$(\alpha)_D^{25} = -41.23$ ($c = 0.65\%$ CHCl_3)。

実施例 4

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド

EtOAc 200ml 中に溶解した 2,6-ジイソプロピルアニリン 8.85g およびトリエチルアミン 7.0ml の溶液にプロモアセチルブロマイド (4.5ml) を 0℃ で滴加した。0℃ で 10 分攪拌した後、アミノジフェニルメタン 9.15g およびトリエチルアミン 10ml をを加え、得られた混合物を冷却浴から除去し、蒸気浴上で 30 分間加熱した。反応混合物を室温で一夜放置した。混合物を濾過し、さらに 30 分蒸気浴上で加熱し、再び濾過しついで濃縮して茶色の油状物/固形物を得た。この油状物/固形物をヘキサン/ EtOAc 、1/1 の溶液で厚砕し、ついで不溶性物質を濾過により集めた。次に得られた固形物を溶離剤として EtOAc を使用して SiO_2 (70~230 メッシュ) で濾過した。適切な各フラクションを濃縮して生成物 5.65g を白色固形物として得た。母液を濃縮し、シリカゲルで濾過してさらに生成物 4.45g を得た。全収量 10.1g (50.5%)。NMR (CDCl_3) δ 1.20 (12H, d), δ 3.04 (2H, m), δ 3.50 (2H, s), δ 4.96 (1H, s), δ 7.08-7.43 (13H, m), δ 8.61 (1H, s)。IR (KBr) 3236, 2965, 1656, 1540, 1493, 1453, 1385, 766, 701 cm^{-1} 。

エニル)- α -(4-モルホリニルスルホニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド

N-モルホリノスルホニルフェニルアラニン 2.0g (6.36 ミリモル) を水冷した SOCl_2 (4 ml) に加え、その反応混合物を徐々に室温に加熱し、室温で一夜攪拌した。溶媒を回転蒸発器の下で蒸発した。トルエン (10ml) を加え、その溶液を蒸発した。この操作を 2 回繰返していずれもの過剰な HCl (気体) を除去した。これを THF (20ml) 中に溶解しついでそれを、THF (20ml) 中に溶解した 2,6-ジイソプロピルアニリン (1.0g, 5.72 ミリモル) および Et_3N (1.3ml, 12.7 ミリモル) の溶液に徐々に加えた。この溶液を室温で一夜攪拌して反応を完了させた。THF を蒸発し、残留物を CH_2Cl_2 中に溶解し、その溶液を順次 1N HCl 、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。溶液を無水 MgSO_4 で乾燥し、蒸留しついでクロマトグラフィー (SiO_2 , 0~2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 処理して所望の生成物 3g (85%) を得た。

で濃縮して茶色の油状物/固形物を得た。この油状物/固形物をヘキサン/ EtOAc 、1/1 の溶液で厚砕し、ついで不溶性物質を濾過により集めた。次に得られた固形物を溶離剤として EtOAc を使用して SiO_2 (70~230 メッシュ) で濾過した。適切な各フラクションを濃縮して生成物 5.65g を白色固形物として得た。母液を濃縮し、シリカゲルで濾過してさらに生成物 4.45g を得た。全収量 10.1g (50.5%)。NMR (CDCl_3) δ 1.20 (12H, d), δ 3.04 (2H, m), δ 3.50 (2H, s), δ 4.96 (1H, s), δ 7.08-7.43 (13H, m), δ 8.61 (1H, s)。IR (KBr) 3236, 2965, 1656, 1540, 1493, 1453, 1385, 766, 701 cm^{-1} 。

実施例 5

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ)アセトアミド

実施例 1 の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりに 1,1-ジメチル-2-フェニルエチルアミンを置き換えることにより標記化合物

が製造された。9.93g(54.2%)。NMR(CDC₂) δ 1.18(18H,s,d), δ 2.74(2H,s), δ 3.01(2H,m), δ 3.48(2H,s), δ 7.15-7.34(8H,m), δ 8.91(1H,bs)。IR(KBr) 3277, 2961, 2930, 2919, 1659, 1497, 1458, 744, 724 cm⁻¹。

実施例 6

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにフェニルシクロペンチルメチルアミンを置き換えることにより標記化合物が製造された。2.28g(58.2%)。NMR(CDC₂) δ 1.18(12H,d), δ 1.71(4H,m), δ 1.98(4H,m), δ 2.84(2H,s), δ 2.91(2H,m), δ 3.30(2H,s), δ 7.14-7.35(8H,m), δ 8.47(1H,bs)。IR(フィルム) 3294, 2960, 1683, 1505, 1496, 796, 749, 701 cm⁻¹。

実施例 7

(Z)-2-(9-オクタデセニルアミノ)-N-

(3H,t), δ 1.24-1.73(24H,m), δ 1.98(4H,m), δ 2.23(6H,s), δ 2.72(2H,t), δ 3.43(2H,s), δ 5.34(2H,m), δ 7.06(3H,s), δ 8.82(1H,bs)。IR(フィルム) 2925, 2855, 1665, 1504, 1468, 1377, 768, 7.24 cm⁻¹。

実施例 9

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりに2-フェニルエチルアミンを置き換えることにより標記化合物が製造された。14.8g(88%)。NMR(CDC₂) δ 1.19(12H,d), δ 1.68(1H,bs), δ 2.87(2H,t), δ 3.01(4H,m), δ 3.45(2H,s), δ 7.10-7.34(8H,m), δ 8.66(1H,bs)。IR(KBr) 3224, 2965, 1653, 1529, 1453, 700 cm⁻¹。

実施例 10

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((フェニルアミノ)チオキソメチル)

(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにオレイルアミンそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリンを置き換えることにより標記化合物が製造された。11.45g(58%)。NMR(CDC₂) δ 0.88(3H,t), δ 1.2-1.52(24H,m), δ 2.01(4H,m), δ 2.71(2H,t), δ 3.42(2H,m), δ 3.68(3H,s), δ 3.79(6H,s), δ 5.33(2H,m), δ 6.13(2H,d), δ 8.31(1H,bs)。IR(フィルム) 3310, 3003, 2928, 1669, 1346, 1062, 954, 811 cm⁻¹。

実施例 8

(Z)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(9-オクタデセニルアミノ)アセトアミド

実施例1の操作に従い、ベンズヒドリルアミンの代わりにオレイルアミンそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,6-ジメチルアニリンを置き換えることにより標記化合物が製造された。11.2g(65%)。NMR(CDC₂) δ 0.88

((1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ)アセトアミド

酢酸エチルの数ml中に入れた実施例6の生成物にフェニルイソチオシアネート(0.103g)を室温で加えた。この混合物を室温で4日間放置し、濃縮し、得られた固形物をヘキサン中でスラリーから濾過によって集めた。0.31g(84%)。NMR(CDC₂) δ 1.21(12H,d), δ 1.74-2.14(8H,m), δ 3.08(2H,m), δ 3.89(2H,s), δ 4.92(2H,bs), δ 6.18(1H,s), δ 6.67(2H,d), δ 7.06-7.51(11H,m), δ 8.88(1H,s)。IR(KBr) 2963, 2871, 1668, 1600, 1518, 1499, 1350, 1204, 703 cm⁻¹。

実施例 11

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((フェニルアミノ)カルボニル)((1-フェニルシクロペンチル)メチル)アミノ)アセトアミド

酢酸エチルの数ml中に入れた実施例6の生成物(0.250g)の溶液にフェニルイソシアネート

(0.092g)を室温で加えた。この反応混合物を室温で4日間放置し、濃縮し、得られた白色固形物をヘキサン中でスラリーから濾過によって集めた。0.30g(94%)。NMR(CDC₂) δ 1.14(12H, d), δ 1.59-2.10(8H, m), δ 3.04(2H, m), δ 3.61(2H, s), δ 4.12(2H, bs), δ 5.55(1H, s), δ 6.77-7.51(13H, m), δ 8.26(1H, bs)。IR(KBr) 2963, 2871, 1668, 1599, 1534, 1501, 1446, 1312, 1240, 703 cm⁻¹。

実施例 12

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (((2,4-ジフルオロフェニル)アミノ)カルボニル)[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例11の操作に従い、フェニルイソシアネートの代わりに2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートを置き換えることにより標記化合物が製造された。0.37g(97%)。NMR(CDC₂) δ 1.12(12H, d), δ 1.58-2.10(8H, m), δ 2.96(2H, m), δ 3.63(2H, s), δ 3.97(2H, s), δ 5.83(1H, bs), δ 6.70-7.49(11H, m), δ 7.85(1H, bs)。IR

(KBr) 3025, 2965, 2871, 1682, 1637, 1519, 1364, 1230, 958, 801, 700 cm⁻¹。

実施例 14

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (((4-メチルフェニル)スルホニル)[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例6の生成物(0.46g)および過剰のトリエチルアミンの混合物にp-トルエンスルホンクロライド0.22gを室温で加えた。この混合物を酢酸エチルで希釈し、濃縮し、トリエチルアミンおよび酢酸エチルを再び加えた。次にこの反応混合物を濃縮して茶色油状物を得た。室温で5日間攪拌した後に、油状物を酢酸エチル中に取り入れ、NaHCO₃およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過しついで濃縮して油状物を得た。この油状物を溶離剤としてヘキサン/EtOAc、8/21を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理することにより精製した。適当な各フラクションを濃縮して油状物を得、

bs), δ 6.70-7.49(11H, m), δ 7.85(1H, bs)。IR (KBr) 2964, 2872, 1666, 1518, 1432, 1258, 1142, 968, 704 cm⁻¹。

実施例 13

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)カルボニル)[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]アミノ]アセトアミド

2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート(0.24g)および実施例6の生成物(0.45g)を混合しついで酢酸エチル数mlで希釈した。この溶液を蒸気浴上で加熱し、次に濃縮して油状物を得、それを蒸気浴上で加熱した。室温に冷却すると同時に油状物が一部分固化した。ヘキサン/EtOAc、1/1を加えて生成物を結晶化し、それを濾過により集めた。0.30g(44%)。NMR(CDC₂) δ 1.08(12H, d), δ 1.17(12H, d), δ 1.60-2.13(8H, m), δ 2.65(2H, m), δ 3.04(2H, m), δ 3.71(2H, s), δ 4.04(2H, bs), δ 5.24(1H, bs), δ 7.04-7.48(11H, m), δ 7.94(1H, bs)。IR

それをヘキサンでの摩砕により結晶化した。0.44g(69%)。NMR(CDC₂) δ 1.17(6H, d), δ 1.64-1.82(4H, m), δ 2.03(4H, m), δ 2.42(3H, s), δ 2.97(2H, m), δ 3.42(2H, s), δ 3.55(2H, s), δ 7.13-7.65(12H, m)。IR(KBr) 3370, 2965, 2870, 1673, 1497, 1328, 1158, 1092, 755, 550 cm⁻¹。

実施例 15

N - (2 - (((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - ((1-フェニルシクロペンチル)メチル)ベンズアミド

酢酸エチル中に溶解した実施例6の生成物0.48gおよび過剰のトリエチルアミンの溶液にベンゾイルクロライド0.16mlを室温で一度に加えた。反応混合物を室温で4日間放置した。次に溶液を酢酸エチルで希釈し、希HCl、NaHCO₃およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過しついで濃縮して油状物を得、それをジエチルエーテルから結晶化した。白色固形物を濾

過により集めた。0.48g(61%)。NMR(CDC₂) δ 1.12(12H,d), δ 1.6-2.15(8H,m), δ 2.99(2H,m), δ 3.27(2H,bs), δ 3.80(2H,bs), δ 6.20(1H,bs), δ 7.04-7.42(13H,m)。IR(KBr) 3269, 2963, 2869, 1696, 1600, 1520, 1461, 1254, 1222, 703 cm⁻¹。

実施例 16

(Z)-2-((9-オクタデセニル)(フェニルメチル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g およびベンジルブロマイド0.3gの混合物に過剰のトリエチルアミンおよび酢酸エチルを加えた。この混合物を蒸気浴中で加熱しつつ室温で3日間放置した。反応混合物をNaHCO₃およびNaClの各溶液で洗浄し、その有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過しつつで濃縮した。残留物を、溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1/1を用いてSiO₂(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。適当な各フラクションを合ーしつつで濃縮して生成物を淡

結晶化した。0.28g(44%)。NMR(CDC₂) δ 0.88(3H,t), δ 1.25(24H,m), δ 1.96(4H,m), δ 2.84(2H,t), δ 3.23(2H,t), δ 3.51(2H,q), δ 3.69(6H,s), δ 3.77(3H,s), δ 4.03(2H,s), δ 4.70(1H,t), δ 5.35(2H,t), δ 6.13(2H,s), δ 7.16-7.31(5H,m), δ 7.46(1H,s)。IR(KBr) 3251, 2925, 1662, 1621, 1533, 1465, 1156, 1128, 810 cm⁻¹。

実施例 18

(Z)-(((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート0.22g および酢酸エチル数mlの混合物を室温で3日間放置した。溶媒を除去し、残留物を溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1/1を用いてSiO₂(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。生成物が白色固形物として得られた。0.33g(46%)。NMR

黄色油状物として得た。0.91g(32%)。NMR(CDC₂) δ 0.88(3H,t), δ 1.25(24H,m), δ 1.55(2H,m), δ 1.97(4H,m), δ 2.54(2H,m), δ 3.23(2H,s), δ 3.73(9H,m), δ 5.32(2H,m), δ 6.15(2H,s), δ 7.25-7.38(5H,m), δ 8.38(1H,bs)。IR(フィルム) 3353, 2925, 1599, 1517, 1466, 1206, 1131, 699 cm⁻¹。

実施例 17

(Z)-2-[(9-オクタデセニル)((2-フェニルエチル)アミノ)カルボニル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、2-フェネチルイソシアネート0.2gおよび酢酸エチル数mlの混合物を蒸気浴上で短時間加熱しつつ室温で3日間放置した。次にこの反応混合物を希H₃PO₄、NaHCO₃およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過しつつで濃縮して油状物を得た。油状物を溶離剤としてEtOAcを用いてSiO₂(70~230メッシュ)でクロマトグラフィー処理した。生成物が油状物として得られ、それを放置して

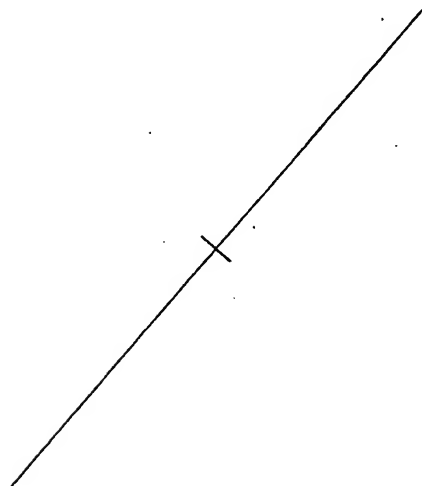
(CDC₂) δ 0.88(3H,t), δ 1.15(12H,d), δ 1.21-1.26(22H,m), δ 1.78(2H,m), δ 2.02(4H,m), δ 3.10(2H,m), δ 3.47(2H,t), δ 3.75(6H,s), δ 3.80(3H,s), δ 4.17(2H,s), δ 5.35(2H,t), δ 6.07(1H,s), δ 6.14(2H,s), δ 7.13-7.25(3H,m), δ 7.72(1H,s)。IR(KBr) 3242, 2959, 2525, 1675, 1627, 1508, 1156, 1135 cm⁻¹。

実施例 19

(Z)-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル(9-オクタデセニル)アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例7の生成物0.50g、過剰のトリエチルアミンおよび酢酸エチルの混合物にp-トルエンスルホニルクロライド0.25gを室温に加え、それを室温で3日間放置した。次に反応混合物をH₃PO₄、NaHCO₃およびNaClの各溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過しつつで蒸留して油状物を得た。この油状物を溶離剤としての1/1、ヘキサン/EtOAcを用いてシリカゲル(70~230

メッシュ) 上でクロマトグラフィー処理することにより精製した。生成物が粘稠性油状物として得られた。0.28g(42%)。NMR(CDC₂) δ 0.88(3H, z), δ 1.26(24H, m), δ 1.66(2H, m), δ 2.01(4H, m), δ 2.44(3H, s), δ 3.21(2H, m), δ 3.79-3.88(9H, m), δ 5.34(2H, m), δ 6.15(2H, s), δ 7.26-7.75(5H, m)。IR(KBr) 3019, 2925, 1599, 1466, 1206 cm⁻¹。



いて乾燥して標記化合物 8.8g(61.5%)を白色固形物として得た。

元素分析値 (C₂₃H₃₄N₂O₄として)

	C %	H %	N %
計算値:	74.69	7.98	5.28
実測値:	74.48	7.91	5.06

¹H NMR(CDC₂) δ 7.45-7.20(m, 8H), 7.11(d, 2H, J=8.1Hz), 6.93(d, 2H, J=8.1Hz), 5.14(br d, 1H, J=8.1Hz), .04(s, 2H), 4.53(q, 1H, J=7.4Hz), 3.11(m, 2H), 2.76(m, 2H), 1.46(s, 9H) および 1.08(明白な t, 12H)。IR: 本質的吸収 3400, 2870, 1695, 1650, 1250 および 1150 cm⁻¹。融点: 144~150℃。

実施例 21

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-1-〔(4-ヒドロキシフェニル)メチル〕-2-オキシエチル〕カルバメート

窒素雰囲気下、メタノール(100ml)中に溶解した(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-

実施例 20

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキシ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバメート

THF(130ml)中に溶解したN-boc-O-ベンジル-(L)-チロシン(10.0g, 26.9ミリモル)の冷却(-10℃)溶液にトリエチルアミン(4.13ml, 29.6ミリモル)を加えた。得られた溶液を攪拌し(15分, -10℃)、次に2,6-ジイソプロピルアニリン(5.59ml, 29.6ミリモル)を一度に加えた。得られたスラリーを室温に加温し、攪拌し(25°, 16時間)ついで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル(300ml)中に取り入れた。酢酸エチル層を水(1×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×100ml)、ブライン(1×100ml)で洗浄し、次に乾燥し(MgSO₄で)そして濃縮した。得られた固形物を冷エーテル:ヘキサン(1:1)で洗浄し、濾過により集めついで真空オープン中で45℃にお

ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキシ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバメート(1.0g, 1.9ミリモル)の溶液に活性炭上パラジウム(0.2g, 20%)を一度に加えた。窒素を排気し、50 PSIの水素を導入した。激しく振盪(25℃, 22時間)した後に、得られた懸濁液を濾過しそして濾液を真空中で濃縮して標記化合物0.73g(88.0%)を固形泡状物として得た。¹H NMR(CDC₂) δ 7.37(s, 1H), 7.26(t, 1H, J=7.7Hz), 7.12(重なりd, 2H, d, 2H), 5.86(br s, 1H), 5.12(br d, 1H), 4.51(q, 1H, J=8.0Hz), 3.09(m, 2H), 2.77(m, 2H), 1.68(br s, 1H), 1.47(s, 9H) および 1.08(明白な t, 12H)。IR: 本質的吸収 3300, 2950, 1670, 1520, 1250 および 1170 cm⁻¹。融点: 92°~107℃。

実施例 22

(S)-α-アミノ-N-〔2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル〕-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

ジクロロメタン (100ml) 中に溶解した(S)-1,1-ジメチルエチル-(2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバメート (6.0g、11.3ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液中に塩化水素ガスを5分間泡立たせた。得られた溶液を攪拌 (0℃、1時間) し、次に固形炭酸水素ナトリウムの過剰量を徐々に加えた。得られたスラリーを室温に加温し、攪拌し (25℃、20分)、ついでジクロロメタン (200ml) と水 (100ml) との間に分配した。有機層をブライン (1×100ml) で洗浄し次に乾燥しそして濃縮して油状物を得た。エーテルを加え、得られた固形物をろ過により集めついで冷エーテルで洗浄して標記化合物 4.3g (88.3%) を白色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.83(s, 1H), 7.46-7.10(m, 10H), 6.95(d, 2H, J=8.5Hz), 5.06(s, 2H), 3.79(dd, 1H, J=9.2, 3.9Hz), 3.28(dd, 1H, J=13.8, 3.9Hz), 2.97(7重線, 2H, J=6.9Hz), 2.86(dd, 1H, J=13.8,

7.19(明白な t, 3H), 7.06(d, 2H, J=7.4Hz), 6.92(d, 2H, J=8.5Hz), 6.06(d, 1H, J=8.7Hz), 5.86(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.61(q, 1H, J=7.8Hz), 2.96(dd, 1H, J=13.6, 7.0Hz), 2.78(dd, 1H, J=13.6, 7.7Hz), 1.24(s, 9H) および 1.03(明白な t, 12H)。IR: 本質的な吸収 3300, 2950, 1650, 1550, 1250, 750 および 695 cm⁻¹。

実施例 24

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)-α-((3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

THF (50ml) 中に溶解した(S)-α-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド (1.15g、2.67ミリモル) およびトリエチルアミン (0.37ml、2.67ミリモル) の冷却 (0℃) 溶液にtert-ブチルアセチルクロライド (0.39ml、2.80ミリモル) を加えた。得られたスラリーを25℃に加温しついで攪拌した (25℃、

9.2Hz), 1.63(s, 2H) および 1.17(d, 12H, J=6.9 Hz)。IR: 本質的な吸収 3300, 2950, 1670, 1510, 1250 および 750 cm⁻¹。融点: 117~122℃。

実施例 23

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(((1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル)アミノ)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

酢酸エチル (100ml) 中に溶解した(S)-α-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド (1.4g、3.3ミリモル) およびtert-ブチルイソシアネート (0.37ml、3.3ミリモル) の溶液を攪拌 (25℃、16時間) した。得られた混合物を冷却 (0℃) し、固形物 (ゲル) をろ過により集めた。得られた固形物を真空オーブン中、45℃で乾燥して標記化合物 1.3g (75.6%) を得た。融点 228~231℃。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.20(s, 1H), 7.46-7.28(m, 5H),

1時間)。得られたスラリーを酢酸エチル (200ml) で希釈した。有機層を1.0N HCl水溶液 (1×65ml)、ブライン (1×65ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1×65ml) そして再びブライン (1×65ml) で洗浄しついで乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。得られた油状物をエーテルで摩砕し、冷却した。得られた固形物をろ過により集め、冷エーテルで洗浄しついで真空オーブン中で40℃において乾燥して標記化合物 1.2g (85.1%) を白色固形物として得た。融点 209~211.5℃。

元素分析値 (C₂₇H₃₄N₂O₃として)

	C %	H %	N %
計算値:	77.24	8.39	5.30
実測値:	77.01	8.37	5.00

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75(s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.21(明白な t, 3H), 7.08(d, 2H, J=7.4Hz), 6.89(d, 2H, J=8.6Hz), 6.56(d, 1H, J=8.3Hz), 5.10(q, 1H, J=7.9Hz), 4.99(s, 2H), 3.13(m, 2H), 2.71(m, 2H), 1.99(s, 2H), 1.07(d, 6H, J=6.8Hz), 1.01(d, 6H, J=6.7Hz) および 0.88(s,

9H)。IR: 本質的な吸収3300, 2950, 1640, 1500 および1240 cm^{-1} 。

実施例 25

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕-2-〔(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ〕エチル〕カルバメート

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリフルオロアニリンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。融点145~155℃(分解)。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.92(br s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.16(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.68(t, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 5.23(br d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 5.01(s, 2H), 4.61(br s, 1H), 3.09(dd, 2H, $J=6.45, 6.45$) および1.39(s, 9H)。IR: 本質的な吸収3300, 1680, 1530, 1250, 1170, 1120および1050 cm^{-1} 。

実施例 26

(S)- α -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼン

的な吸収3300, 1670, 1600, 1550, 1520, 1450, 1250, 1130および1050 cm^{-1} 。

実施例 27

(S)- α -〔〔(1,1-ジメチルエチル)アミノ〕カルボニル〕アミノ〕-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドの代わりに(S)- α -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例23の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 195~196℃(分解)。

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	64.92	5.65	8.41
実測値:	64.74	5.60	8.21

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.91(s, 1H), 7.04(m,

プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバメートの代わりに(S)-1,1-ジメチルエチル-〔(2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕-2-〔(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ〕エチル〕カルバメートを使用する以外は実施例22の方法を用いて標記化合物を製造した。mp (融点) 80.5~86.5℃。

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	66.00	4.78	7.00
実測値:	65.89	4.68	6.61

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.88(s, 1H), 7.38(m, 5H), 7.17(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.73(t, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 5.04(s, 2H), 3.78(dd, 1H, $J=8.8, 4.2\text{Hz}$), 3.25(dd, 1H, $J=14.0, 4.2\text{Hz}$), 2.85(dd, 1H, $J=14.0, 8.8\text{Hz}$)および1.74(br s, 2H)。IR: 本質

的な吸収3400, 3200, 3050, 2950, 1640, 1540, 1450, 1250, 1140および1050 cm^{-1} 。

実施例 28

(S)- α -〔(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ〕-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドの代わりに(S)- α -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例24の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 150~157℃。

元素分析値 ($C_{22}H_{22}F_3N_2O_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	67.46	5.86	5.62
実測値:	67.58	5.87	5.38

1H NMR(CDC l_3): δ 8.58(s, 1H), 7.36(m, 5H), 7.16(d, 2H, J=8.5Hz), 6.87(d, 2H, J=8.5Hz), 6.64(明白な t, 2H), 6.52(d, 1H, J=8.1Hz), 5.09(明白な q, 1H), 4.99(s, 2H), 3.17(dd, 1H, J=14.1, 6.5Hz), 3.04(dd, 1H, J=14.1, 7.7Hz), 2.01(s, 2H) および 0.89(s, 9H)。IR: 本質的な吸収 3300, 1650, 1550, 1520, 1450, 1240, 1120, 1000 cm^{-1} 。

実施例 29

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソエチル〕カルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに N-boc-(L)-トリプトファンを使用する以外は実施例 20 の方法を用いて標記化合物を

わりに (S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソエチル〕カルバメートを使用する以外は実施例 22 の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 185~187°C。

元素分析値 ($C_{22}H_{22}N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	76.00	8.04	11.56
実測値:	75.78	8.08	11.25

1H NMR(CDC l_3): δ 9.77(s, 1H), 8.96(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.7Hz), 7.41-7.05(m, 7H), 3.93(dd, 1H, J=9.4, 3.9Hz), 3.49(m, 1H), 3.00(m, 3H), 1.66(br s, 2H) および 1.67(重なり d, d, 12H)。IR: 本質的な吸収 3300, 2950, 1670 および 750 cm^{-1} 。

実施例 31

(S)-(1,1-ジメチルエチル〔1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソ-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ〕エチル

製造した。mp 87~99°C (分解)。

元素分析値 ($C_{22}H_{22}N_2O_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	72.54	8.04	9.06
実測値:	72.18	7.70	8.59

1H NMR(CDC l_3): δ 8.19(s, 1H), 8.73(d, 1H, J=7.4Hz), 7.38-7.02(m, 8H), 5.20(br d, 1H), 4.74(明白な q, 1H, J=6.5Hz), 3.34(d, 2H, J=6.5Hz), 2.70(br s, 2H), 1.47(s, 9H), 1.05(d, 6H, J=6.8Hz) および 1.00(br d, 6H, J=7.4Hz)。IR: 本質的な吸収 3400, 2950, 1680, 1500, 1170 および 750 cm^{-1} 。

実施例 30

(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-1H-インドル-3-プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバメートの代

りカルバメート

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに 2,4,6-トリフルオロアニリンをそして N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに N-boc-(L)-トリプトファンを使用する以外は実施例 20 の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 69~85°C (分解)。

元素分析値 ($C_{22}H_{22}F_3N_2O_3$ として)

	C %	H %
計算値:	60.97	5.12
実測値:	61.37	5.28

1H NMR(CDC l_3): δ 8.16(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=7.6Hz), 7.46-7.11(m, 5H), 6.69(明白な t, 2H), 5.17(br s, 1H), 4.68(br s, 1H), 3.33(明白な br t, 2H) および 1.43(s, 9H)。IR: 本質的な吸収 3400, 1700, 1530, 1450, 1350, 1180, 1140, 1050 および 750 cm^{-1} 。

実施例 32

(S)- α -アミノ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1H-インドル-3-プロパンアミ

ド

(S)-1,1-ジメチルエチル〔2-〔(2,6-ビス-(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバメートの代わりに(S)-1,1-ジメチルエチル〔1-1H-インドル-3-イルメチル〕-2-オキソ-2-〔(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ〕エチル〕カルバメートを使用する以外は実施例22の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 45~55℃。

実施例 33

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-フェニルエチル〕カルバミン酸, フェニルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-CBZ-(L)-フェニルグリシンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 199~202.5℃。

した。mp 187~189℃。

実施例 36

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-1-メチルエチル〕カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-アラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 179~182℃。

実施例 37

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル〕カルバミン酸, 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-Fmoc-(L)-フェニルアラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 210~212.5℃。

実施例 38

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)

実施例 34

2-〔(ジフェニルメチル)アミノ〕-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド

実施例4の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリンを置換えることにより標記化合物を製造した。3.93g(48%)。NMR(CDCl₃) δ 3.42(2H,s), δ 3.78(9H,s), δ 4.98(1H,s), δ 6.16(2H,s), δ 3.78(9H,s), δ 4.98(1H,s), δ 6.16(H,s), δ 7.05-7.25(10H,m), δ 8.20(1H,s)。IR(LF) 3004, 1671, 1598, 1519, 1205, 1130, 703 cm⁻¹。

実施例 35

(S)-〔1-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-カルボニル〕-3-(メチルチオ)プロピル〕カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-boc-(L)-メチオニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造

フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕-カルバミン酸, 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりにN-Fmoc-O-ベンジル-(L)-チロシンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 168.5~171℃。

実施例 39

(±)-N-〔2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル〕-α-〔(フェニルメチル)アミノ〕ベンゼンアセトアミド

工程1— (±)-N-〔2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル〕-α-プロモベンゼンアセトアミドの製造

チオニルクロライド(100ml)中に溶解したα-プロモフェニル酢酸(19.3g, 89.7ミリモル)の溶液を2時間還流し、25℃に冷却しついで25℃で14時間攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮し、エーテルで希釈しついで再び濃縮して

α -プロモフェニルアセチルクロライド21.0g (100%)を僅かに黄色の油状物として得た。これはそれ以上精製しないで使用された。

酢酸エチル(1600ml)中に溶解した2,6-ジイソプロピルアニリン(15.9g、89.7ミリモル)およびトリエチルアミン(12.5ml、89.7ミリモル)の冷却(0℃)溶液に上記の α -プロモフェニルアセチルクロライド(21.0g、89.7ミリモル)をビベットで徐々に加えた。得られたスラリーを25℃に加温しついで1時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(1000ml)およびジクロロメタン(500ml)で希釈し、次に水(1000ml)、0.5N HCl水溶液(2×1000ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×600ml)、ブライン(1×600ml)で洗浄し次に乾燥し(MgSO₄)そして濃縮して固形物を得た。この固形物を酢酸エチルから再結晶して(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -プロモベンゼンアセトアミド27.2g(81.0%)を白色固形物として得た。mp 207~209.5℃。

ミノ)プロパンアミド

工程1— (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミドの製造

酢酸エチル(1600ml)中に溶解した2,2-ジイソプロピルアニリン(15.9g、89.7ミリモル)およびトリエチルアミン(12.5ml、89.7ミリモル)の冷却(0℃)溶液にプロモプロピオニルブロマイド(9.4ml、90ミリモル)を滴加した。得られたスラリーを25℃に加温しついで25℃で1.5時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(500ml)で希釈し、水(1×1000ml)、0.5N HCl水溶液(2×600ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×600ml)、ブライン(1×600ml)で洗浄しついで乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。得られた固形物を冷エーテルで洗浄し、真空オーブン中で40℃において16時間乾燥して(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド21.33g(76.1%)を白色固形物として得た。

工程2— (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(フェニルメチル)アミノ)ベンゼンアセトアミド

トルエン中に溶解した(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -プロモベンゼンアセトアミド(4.3g、12ミリモル)、ベンジルアミン(1.8g、18ミリモル)およびトリエチルアミン(8.0ml、57ミリモル)の溶液を96時間還流しついで冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(300ml)中に取り入れ、水(2×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×1000ml)、ブライン(1×600ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)ついで濃縮して固形物を得た。この固形物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標記化合物3.35g(72.8%)を白色固形物として得た。mp 134~137℃。

実施例 40

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2,2-ジフェニルエチル)ア

元素分析値(C₂₈H₃₃BrNOとして)

	C %	H %	N %
計算値:	57.70	7.10	4.49
実測値:	57.81	7.01	4.37

工程2— (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2,2-ジフェニルエチル)アミノ)プロパンアミド

アセトニトリル(30ml)中に溶解した(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド(2.0g、6.4ミリモル)、2,2-ジフェニルエチルアミン(1.26g、6.41ミリモル)およびトリエチルアミン(1.8ml、13ミリモル)の溶液を96時間還流しついで25℃に冷却した。得られたスラリーを酢酸エチル(300ml)、水(1×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1×100ml)、ブライン(1×100ml)で洗浄しついで乾燥し(MgSO₄)そして濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標記化合物2.0g(72.8%)を白色固形物として得た。

mp 206.5~208.5℃。

実施例 41

(S)- α -N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

N-L-フェニルアラニン10gおよびN-メチルモルホリン4.55ml(0.0415モル)をジクロロメタン200ml中に溶解した。この溶液を-10℃に冷却し、イソブチルクロロホルメート5.42ml(0.0415モル)を滴加した。30分後に2,6-ジイソプロピルアニリン8.5ml(0.045モル)を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で64時間搅拌した。この反応混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、分液漏斗中において1Nクエン酸および0.5N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで蒸発した。残留物をジクロロメタン/ペトルールエーテルから結晶化した。収量：白色結晶10.48g。mp 192~193℃。

実施例 42

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジ

得られた。mp 165~166℃。

実施例 45

フェニルメチル(±)-2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート

実施例1の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 170~171℃。

実施例 46

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジイソプロピルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 228~229℃。

実施例 47

1,1-ジメチルエチル(S)-2-オキソ-1-

エチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジエチルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンの適量を用いて標記化合物が得られた。mp 205~206℃。

実施例 43

フェニルメチル(±)-2-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート

実施例41の操作に従い、2,6-ジメチルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 164~165℃。

実施例 44

フェニルメチル(±)-2-[(2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート

実施例41の操作に従い、2,6-ジエチルアニリンおよびN-ベンジルオキシカルボニル-D,L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が

(フェニルメチル)-2-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]エチルカルバメート

実施例41の操作に従い、2,4,6-トリフルオロアニリンおよびN-ヒプトキシカルボニル-L-フェニルアラニンを用いて標記化合物が得られた。mp 125~126℃。

実施例 48

(S)- α -(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例41の操作に従い、2,6-ジメチルアニリンおよびN-アセチル-L-フェニルアラニンを使用して標記化合物が得られた。融点217~218℃。

実施例 49

(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)ベンゼンプロパンアミド

(2,6-ジイソプロピルアニリン)-N-BOC-L-フェニルアラニン9.23gを1N塩酸150ml中に懸濁しついで加熱還流した。約25分後に

発物質が完全に溶解したら反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を炭酸ナトリウムでpH12に調整し次にそれをジクロロメタンで徹底的に抽出した。合一した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで真空中で濃縮した。収量：放置で結晶化した無色油状物6.94g。融点153~154℃。

実施例 50

(S)- α -アミノ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例49の操作に従い、実施例47の生成物から出発して標記化合物が得られた。¹H NMR(DMSO): δ 7.25(m, 7H), 3.65(dd, 1H), 3.32(s, 2H), 3.05(dd, 1H), 2.75(dd, 1H)。

実施例 51

(\pm)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル))ベンゼンプロパンアミド

実施例49の操作に従い、実施例45の生成物から出発して標記化合物が得られた。融点153~154℃。

代わりに4-クロロブチリクロライドを置き換えて標記化合物が得られた。融点212~215℃。

実施例 54

(\pm)- α -(ベンゾイルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物およびベンゾイルクロライドを使用して標記化合物が得られた。融点257~258℃。

実施例 55

(\pm)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -[(1-オキソペンチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物および無水吉草酸を使用して標記化合物が得られた。融点237~238℃。

実施例 56

(S)- α -[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)

実施例 52

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

ジクロロメタン20ml中に溶解した(2,6-ジイソプロピルアニリン)-L-フェニアラニン0.61g(1.88ミリモル)およびトリエチルアミン0.3mlの溶液にトシルクロライド0.38g(2.0ミリモル)を0℃で加えた。30分後冷浴を除去し、反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン中に取り入れ、順次希クエン酸水溶液および水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しついで蒸発した。白色粉末が得られ、それをジエチルエーテルから再結晶した。収量：0.75g、融点183~184℃。

実施例 53

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -[(4-クロロ-1-オキソブチル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、トシルクロライドの

ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例50の生成物およびトシルクロライドを使用して標記化合物が得られた。融点180~181℃。

実施例 57

(\pm)-シス-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例52の操作に従い、実施例51の生成物および9-オクタデセノイルクロライドを使用して標記化合物が得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.45-7.05(m, 9H), 6.23(d, 1H), 5.37(m, 2H), 4.92(q, 1H), 3.24(dd, 1H), 3.14(dd, 1H), 3.73(幅広 s, 2H), 2.20(t, 2H), 2.05(m, 4H), 1.7-1.5(m, 4H), 1.30(m, 18H), 1.08(d, 12H), 0.88(t, 3H)。

実施例 58

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -[(フェニルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]ベンゼンプロパンアミド

(2,6-ジイソプロピルアニリン)-L-フェニルアラニン0.65g(2.0mmol)をジクロロメタン2ml中に溶解した。フェニルイソシアネート0.25ml(2.4モル)の添加と同時に白色沈殿が生成し始めた。4時間後、沈殿を集め、ジエチルエーテルで洗浄しついで真空オーブン中で50℃において乾燥した。収量：白色固形物0.62g。融点270~271℃。

実施例 59

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-([[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、実施例51の生成物およびn-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点241~242℃。

実施例 60

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-([(ブチルアミノ)チオキソメチル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、フェニルイソシアネ

カルボニル]アミノ)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、実施例49の生成物およびフェニルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点240~241℃。

実施例 64

(S)-α-([(ブチルアミノ)カルボニル]アミノ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、実施例50の生成物およびn-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点217~218℃。

実施例 65

2-(アセチル(ジフェニルメチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド

実施例4からの生成物(0.60g)に無水酢酸(40ml)を加え、得られた混合物を回転蒸発器上で60℃において蒸留乾固させた。この操作を繰り返し、残留物にEtOAc/ヘキサン、1/1を加え、白色固形物を得た。ヘキサンを加え、固形

物の代わりにn-ブチルチオイソシアネートを置き換えて標記化合物が得られた。融点214~215℃。

実施例 61

(S)-α-([(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、実施例50の生成物およびフェニルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点225~233℃。

実施例 62

(S)-α-([[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド

実施例58の操作に従い、実施例50およびn-ブチルイソシアネートを使用して標記化合物が得られた。融点205~206℃。

実施例 63

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-([[(フェニルメチル)アミノ]

物を濾過により集めた。0.48g(73%)。NMR(CDCl₃) δ1.09(12H,d), δ2.32(3H,s), δ2.73(2H,m), δ4.25(2H,s), δ6.35(1H,s), δ7.0-7.5(13H,m), δ7.81(1H,s)。IR(KBr) 3437, 2964, 1634, 1383, 700 cm⁻¹。

実施例 66

[2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]-(ジフェニルメチル)カルバミン酸メチルエステル

過剰のNEt₃およびEtOAcの混合物中における実施例4からの生成物(0.60g)にメチルクロロホルメート数mlを室温で加えた。沈殿の生成とともに激しい除気が生じた。その溶液を蒸留乾固し、残留物をTHF 50mlおよび飽和NaHCO₃溶液の混合物中に取り入れた。過剰のメチルクロロホルメートを室温で加えた。この溶液を室温で5日間放置した。反応混合物をEtOAcで希釈し次にK₂CO₃水溶液およびNaCl水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過しついで濃縮して白色固形物を得た。この固形物をヘキサン/

EtOAc 9 / 1 中にスラリー状にしついで濾過により集めた。0.55g(80%)。NMR(CDCl₃) δ 1.06(12H,d), δ 2.56(2H,m), δ 3.84(3H,s), δ 4.20(2H,s), δ 6.80(1H,bs), δ 7.0-7.5(13H,m)。IR(KBr) 3443, 2963, 1705, 1685, 699 cm⁻¹。

実施例 67

N - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル) (ジフェニルメチル)アミノ]カルボニル]グリシンエチルエステル

実施例 4 からの生成物(0.60g)および酢酸エチル(100ml)の混合物にエチルイソシアナートアセテート(1ml)を室温で加えた。濃縮乾固して白色固形物を得た。この固形物に酢酸エチルを加え、エチルイソシアナートアセテート(1ml)を再び加えた。反応混合物を濃縮乾固した。白色固形物が残留し、それをヘキサン/EtOAc、1 / 1 中でのスラリーから濾過によって集めた。0.49g(62%)。NMR(CDCl₃) δ 1.09(12H,d), δ

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル) - [(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ]アセトアミド

EtOAc 100ml中における実施例 4 からの生成物(0.60g)の混合物に過剰のフェニルイソシアネート(0.44g)を室温で加えた。室温で短時間攪拌した後に、溶媒を真空中で除去した。残留物にEtOAcを加え、室温で2日間放置した。酢酸エチルを回転蒸発器上で除去した。残留固形物をヘキサン/EtOAc、1 / 1 中でスラリーにし、濾過により集めた。(0.82g)(100%)。NMR(CDCl₃) δ 1.06(12H,d), δ 2.66(2H,m), δ 4.24(2H,s), δ 6.44(1H,bs), δ 6.9-7.5(18H,m), δ 7.93(1H,bs)。IR(KBr) 3391, 2964, 1648, 1531, 1444, 752, 700 cm⁻¹。

実施例 70

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(2,2 - ジフェニルエチル)アミノ]アセトアミド

実施例 4 の操作に従い、ベンズヒドリルアミ

1.26(3H,t), δ 2.72(2H,m), δ 3.99(2H,d), δ 4.13-4.22(4H,m); δ 5.70(1H,br), δ 6.69(1H,s), δ 7.0-7.5(13H,m)。IR(KBr) 3389, 2963, 1757, 1652, 1641, 1497, 1194, 700。

実施例 68

N - (2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル)ベンズアミド

実施例 4 からの生成物、過剰のNEt₃およびEtOAcの混合物にベンゾイルクロライド(0.4ml)を室温で加えた。反応混合物を室温で8日間放置し、次にEtOAcで希釈し、K₂CO₃(aq)およびNaCl(aq)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過しついで蒸留して油状物/固形物を得た。この油状物/固形物をヘキサンで摩砕し、得られた固形物を濾過により集めた。(0.66g)(87%)。NMR(CDCl₃) δ 1.10(12H,d), δ 2.78(2H,m), δ 4.39(2H,bs), δ 6.34(1H,bs), δ 7.0-7.6(18,m)。IR(KBr) 3437, 1623, 1496, 699 cm⁻¹。

実施例 69

ンの代わりに2,2 - ジフェニルエチルアミンを置き換えることによって標記化合物が製造された。13.25g(68%)。NMR(CDCl₃) δ 1.16(12H,d), δ 2.95(2H,m), δ 3.4(2H,d), δ 3.48(2H,s), δ 4.18(1H,t), δ 7.0-7.4(13H,m), δ 8.59(1H,s)。IR(KBr) 3210, 2963, 1674, 1652, 1641, 1495, 1136, 698 cm⁻¹。

実施例 71

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド

EtOAc 300ml中における2,6 - ジイソプロピルアニリン8.85gおよびトリエチルアミン7.0mlの混合物にプロモアセチルブロマイド(4.5ml)を0℃で滴加した。滴加完了と同時に過剰のトリエチルアミンおよびベンジルアミン5.4gを加え、全混合物を蒸気浴上で30分間加熱した。反応混合物を室温で一晩放置し、次に濾過し濃縮しついで溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1 / 1 を用いてシリカゲル(70~230メッシュ)で濾過した。

標記生成物が合計15.62g(96%)得られた。

元素分析値 ($C_{11}H_{13}N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	77.74	8.70	8.63
実測値:	76.88	8.46	8.25

IR(KBr) 3336, 3289, 2955, 1677, 1499, 750 cm^{-1} 。

実施例 72

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに適当量の2,4,6-トリメトキシアニリンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量: 3.93g(48%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{23}N_2O_3$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	70.92	6.45	6.89
実測値:	70.53	6.61	6.52

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに適当量の2,6-ジフルオロアニリンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量: 4.53g(26%)。

元素分析値 ($C_{11}H_9F_2N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	71.58	5.15	7.95
実測値:	71.96	5.49	7.22

IR(フィルム) 3027, 1694, 1685, 1521, 1516, 1016, 783, 743 cm^{-1} 。

実施例 75

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに適当量の2,6-ジエチルアニリンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が

IR(フィルム) 3004, 2940, 1684, 1676, 1519, 1519, 1130, 750 cm^{-1} 。

実施例 73

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量の4-ジメチルアミノベンジルアミンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量: 1.29g(16%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{27}N_3O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	75.16	9.05	11.43
実測値:	74.61	9.10	10.98

IR(フィルム) 3284, 3263, 3245, 2932, 1725, 1684, 1675, 1653, 1506, 910, 730 cm^{-1} 。

実施例 74

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

得られた。全収量: 6.67g(36%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{13}F_2N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	80.61	7.58	7.52
実測値:	80.36	7.58	7.36

IR(KBr) 3238, 3231, 2966, 1652, 1531, 1454, 748, 683 cm^{-1} 。

実施例 76

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のベンズヒドリルアミンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに適当量の2,6-ジメチルアニリンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量: 7.08g(41%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{21}N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	80.20	7.02	8.13
実測値:	79.79	7.08	8.04

IR(KBr) 3233, 3032, 1657, 1538, 1469, 1297, 1271, 960, 702 cm^{-1} .

実施例 77

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - 2 - (9H-フルオレン-9-イルアミノ) アセトアミド

実施例71の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量の9-フルオレニルアミンを置換して、実施例71の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：7.19g(36%)。

元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	81.37	7.59	7.04
実測値：	81.05	7.68	6.84

IR(KBr) 3309, 1655, 1499, 1449, 740 cm^{-1} .

実施例 78

4 - ((2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2-オキソエチル) (フェニルメチル)アミノ) - 4-オキソ-ブタン酸

EtOAc 10ml中における実施例71の生成物0.65

物を濾過により集めて標記生成物0.59g(37%)を得た。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.43	8.88	6.86
実測値：	76.22	8.77	6.75

IR(KBr) 3476, 3433, 3272, 1698, 1645, 1637, 1213, 702 cm^{-1} .

実施例 80

N - (((2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2-オキソエチル) (2,2-ジフェニルエチル)アミノ)カルボニル)グリシン, エチルエステル

EtOAc 10ml中における実施例70の生成物0.76gおよびエチルイソシアナート0.31gの混合物を蒸気浴上で1時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をヘキサン/EtOAc, 10/1で摩砕して固形物を得、それを濾過により集めて標記化合物を得た。全収量：0.64g(64%)。

元素分析値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ として)

gおよび無水コハク酸0.22gの混合物を溶液になるまで蒸気浴上で加熱した。この反応混合物を濃縮乾固し、EtOAc中に再溶解し、蒸気浴上で30分間加熱し、室温で一夜放置し、濃縮乾固しついでヘキサン/EtOAc, 20/1で摩砕して生成物を固形物として得た。全収量：0.66(78%)。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	70.73	7.60	6.60
実測値：	70.40	7.59	6.36

IR(KBr) 3259, 3233, 3216, 1683, 1669, 1653, 1532, 1456, 1401, 700 cm^{-1} .

実施例 79

2 - (アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド

実施例5の生成物(0.73g)および無水酢酸30mlを蒸気浴上で2時間加熱した。過剰の無水酢酸を回転蒸発器上で除去しついで残留物をヘキサン/EtOAc, 40/1で摩砕した。得られた固形

	C %	H %	N %
計算値：	73.17	7.26	7.76
実測値：	72.75	7.65	7.56

IR(KBr) 3356, 2962, 1750, 1747, 1744, 1663, 1653, 1522, 1490, 702 cm^{-1} .

実施例 81

2 - (アセチル((4 - (ジメチルアミノ)フェニル)メチル)アミノ) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド

実施例79の操作において実施例5の生成物の代わりに適当量の実施例73の生成物を置換して、標記化合物が得られた。全収量：0.41g(73%)。

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	73.31	8.61	10.26
実測値：	72.97	8.76	10.11

IR(KBr) 3292, 3244, 2961, 1695, 1683, 1662, 1652, 1646, 1524, 1444, 1235, 805 cm^{-1} .

実施例 82

N - (2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキシエチル) - N - (フェニルメチル)アセトアミド

実施例79の操作において実施例5の生成物の代わりに適当量の実施例71の生成物を置換して、標記化合物が得られた。全収量：0.51g (79%)。

元素分析値 ($C_{22}H_{25}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	75.38	8.25	7.64
実測値：	75.01	8.30	7.35

IR(KBr) 2964, 1666, 1645, 1431, 736 cm^{-1} 。

実施例 83

N - (2,6 - ジメチルフェニル) - 2 - [(N - (ジフェニルメチル) - N - (フェニルアミノ)カルボニル)アミノ]アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例76の生成物をそしてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適

%)。

元素分析値 ($C_{32}H_{33}N_3O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.47	7.15	7.64
実測値：	76.51	7.09	7.27

IR(KBr) 2963, 1695, 1683, 1662, 1652, 1496, 748 cm^{-1} 。

実施例 85

N - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキシエチル)(フェニルメチル)アミノ]カルボニル)グリシン、エチルエステル

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例71の生成物に置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.77g (88%)。

元素分析値 ($C_{28}H_{33}N_3O_4$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	68.85	7.78	9.26
実測値：	69.30	7.79	9.05

当量のフェニルイソシアネートを置換し、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.30g (96%)。

元素分析値 ($C_{28}H_{33}N_3O_4 \cdot 1/3 C_6H_6O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.35	6.47	8.52
実測値：	75.18	6.40	7.90

IR(KBr) 3242, 2961, 1659, 1522, 1056, 697 cm^{-1} 。

実施例 84

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(ジフェニルメチル) - ((2 - メトキシフェニル)アミノ)カルボニル)アミノ]アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適当量の2 - メトキシフェニルイソシアネートをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.56g (76

IR(KBr) 3362, 3238, 2962, 1732, 1649, 1515, 1262, 701 cm^{-1} 。

実施例 86

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(フェニルアミノ) - カルボニル)(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適当量のフェニルイソシアネートをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例71の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.73g (81%)。

元素分析値 ($C_{28}H_{33}N_3O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	75.82	7.50	9.47
実測値：	75.90	7.55	9.33

IR(KBr) 3261, 2962, 1683, 1667, 1652, 1533, 1445, 1311 cm^{-1} 。

実施例 87

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)

- 2 - (9H-フルオレン-9-イル[(プロピルアミノ)カルボニル]アミノ)アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例77の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量のプロピルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.73g (68%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{21}N_3O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.98	7.71	8.69
実測値：	76.63	7.79	8.47

IR(KBr) 3278, 2966, 1736, 1719, 1636, 1539, 1452, 1230, 997, 701 cm^{-1} 。

実施例 88

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(9H-フルオレン-9-イル[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ)アセトアミド]

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例77の生成物をそしてエ

(94%)。

元素分析値 ($C_{34}H_{37}N_3O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	78.58	7.18	8.09
実測値：	78.32	7.33	8.04

IR(KBr) 3352, 3349, 3296, 3286, 1655, 1647, 1639, 1601, 1519, 1515, 1451, 1306, 771, 698 cm^{-1} 。

実施例 90

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ]チオキソメチル](フェニルメチル)アミノ)-アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例71の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートを置換したところ標記化合物が得られた。全収量：0.84g (80%)。

元素分析値 ($C_{30}H_{35}N_5OS$ として)

チルイソシアナートアセテートの代わりに適当量のフェニルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.53g (68%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{21}N_3O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	78.89	6.81	8.12
実測値：	78.49	6.71	8.00

IR(KBr) 3290, 2963, 1683, 1674, 1669, 1642, 1540, 1500, 1446, 745 cm^{-1} 。

実施例 89

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[[[2,6-ジメチルフェニル]-アミノ]カルボニル](ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド

実施例80の操作において実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例75の生成物をそしてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の2,6-ジメチルフェニルイソシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.98g

C % H % N %

計算値：	71.68	7.62	11.15
実測値：	71.74	7.66	10.89

IR(KBr) 3247, 3226, 2959, 1683, 1663, 1473, 1338, 1209, 1200, 699 cm^{-1} 。

実施例 91

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ]チオキソメチル](2,2-ジフェニルエチル)アミノ)アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアナートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートを置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.15g (70%)。

元素分析値 ($C_{37}H_{41}N_5OS$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	74.96	7.48	9.45
実測値：	74.93	7.49	9.08

IR(KBr) 3256, 2962, 1665, 1538, 1523,

1180 cm^{-1} 。

実施例 92

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)
- 2 - [(ジフェニルメチル) - [(4-メトキシ
フェニル) アミノ] チオキソメチル] アミノ]
アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適当量の4-メトキシフェニルイソチオシアネートをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.69g (80%)。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	74.30	6.95	7.43
実測値：	73.66	6.83	7.09

IR(KBr) 2964, 1662, 1513, 1497, 1361, 702 cm^{-1} 。

実施例 93

(ジフェニルメチル) - 2 - メトキシベンズアミド

EtOAc 100ml中における実施例4の生成物1.50gおよび過剰のトリエチルアミンの混合物に2-メトキシベンゾイルクロライド(0.65g)を加えた。反応混合物を室温で2日間放置し、ついで濃縮乾固し、残留物を CH_2Cl_2 250ml中に溶解し、有機溶液を希硫酸、ブライン、炭酸カリウム溶液およびブラインで洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥し、ろ過しついで濃縮して油状物を得、それを1/1、ヘキサン/EtOAcの添加で結晶化して標記化合物を得た。全収量：1.53g (76%)。

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	78.62	7.16	5.24
実測値：	77.39	7.21	4.73

IR(KBr) 3272, 2962, 1615, 1601, 1463, 1245, 752 cm^{-1} 。

実施例 95

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)
- 2 - [(4 - (ジメチルアミノ) フェニル)
アミノ] チオキソメチル] (ジフェニルメチル)
- アミノ] アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.38g (33%)。

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	74.70	7.31	9.68
実測値：	73.62	7.28	9.06

IR(KBr) 3356, 2963, 1660, 1521, 1466, 1359, 1221, 703 cm^{-1} 。

実施例 94

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル) - N -

4 - [(2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル) (ジフェニルメチル) アミノ] カルボニル] 安息香酸メチルエステル

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の4-メトキシカルボニルベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的操作に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.82g (86%)。

元素分析値 ($\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.84	6.81	4.98
実測値：	75.81	6.68	4.56

IR(KBr) 3359, 2964, 1725, 1689, 1635, 1505, 1435, 1277, 743 cm^{-1} 。

実施例 96

N - (2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.77g (82%)。

元素分析値 ($C_{10}H_{10}N_2F_6O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	73.41	6.16	4.89
実測値：	73.39	6.23	4.89

IR(KBr) 3435, 2967, 2928, 1683, 1630, 1508, 1399, 1315, 1171, 755 cm^{-1} 。

実施例 97

N - { 2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル } - N - (ジフェニルメチル) - 2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド

実施例79の操作において実施例5の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物をそして無水酢酸の代わりに適当量の無水ヘプタフルオロ酸を置換して、実施例79の一般的手法に

	C %	H %	N %
計算値：	74.29	6.42	7.64
実測値：	74.28	6.38	7.36

IR(KBr) 3352, 2965, 1684, 1637, 1523, 1507, 1352, 1313, 862, 701 cm^{-1} 。

実施例 99

N - { 2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル } - N - (ジフェニルメチル) - 2,5-ジメトキシベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2,6-ジメトキシベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.69g (80%)。

元素分析値 ($C_{22}H_{20}N_2O_4$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	76.57	7.14	4.96
実測値：	76.72	7.14	4.65

IR(KBr) 3392, 2967, 1680, 1653, 1641,

従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.33g (59%)。

元素分析値 ($C_{21}H_{18}F_2N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	62.41	5.24	4.70
実測値：	61.72	5.11	4.27

IR(KBr) 3340, 1703, 1687, 1659, 1497, 1232, 1217, 700 cm^{-1} 。

実施例 98

N - { 2 - [(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2-オキソエチル } - N - (ジフェニルメチル) - 4-ニトロベンズアミド

実施例94の操作において2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の4-ニトロベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：1.60g (78%)。

元素分析値 ($C_{22}H_{20}N_2O_4$ として)

1500, 1432, 1222, 1038, 749 cm^{-1} 。

実施例 100

N - { 2 - [(2,6-ジエチルフェニル)アミノ] - 2-オキソエチル } - N - (ジフェニルメチル) - ベンズアミド

実施例94の操作において実施例4の生成物の代わりに適当量の実施例75の生成物をそして2-メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量の2,5-ジメトキシベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.35g (51%)。

元素分析値 ($C_{22}H_{22}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	80.64	6.66	5.88
実測値：	80.29	6.66	5.79

IR(KBr) 3304, 3029, 2966, 1695, 1672, 1640, 1601, 1539, 1521, 1448, 1223, 752, 740 cm^{-1} 。

実施例 101

4 - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル]アミノ) - 2 - オキソエチル) - (2,2 - ジフェニルエチル)アミノ] - 4 - オキソブタン酸

実施例78の操作において実施例71の生成物の代わりに適当量の実施例70の生成物を置換して、実施例78の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.74g (79%)。

元素分析値 ($C_{22}H_{28}N_2O_4$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	74.68	7.44	5.44
実測値：	72.45	7.40	4.99

IR(KBr) 3271, 3264, 2962, 1721, 1702, 1696, 1652, 1637, 1451, 1178, 701 cm^{-1} 。

実施例 102

N - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル]アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (9H - フルオレン - 9 - イル)ベンズアミド

実施例94の操作において実施例4の生成物の

濃縮して白色固形物を得た。この固形物を、溶離剤としてヘキサン/EtOAc、1/1を用いるシリカゲル(70~230メッシュ)でのクロマトグラフィーにより精製した。生成物は白色固形物として得られた。全収量：0.33g (36%)。

元素分析値 ($C_{32}H_{34}N_2O$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	81.12	8.27	6.75
実測値：	80.94	8.36	6.40

IR(KBr) 3317, 2966, 2833, 1667, 1494, 1486, 1473, 702 cm^{-1} 。

実施例 104

N - [(2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル]アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (フェニルメチル)グリシン、エチルエステル

実施例103の操作においてベンジルブロマイドの代わりに適当量のプロモ酢酸エチルエステルを置換して、実施例103の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：

代わりに適当量の実施例77の生成物をそして2 - メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量のベンゾイルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.56g (76%)。

元素分析値 ($C_{24}H_{26}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	81.24	6.82	5.57
実測値：	80.54	6.95	5.17

IR(KBr) 3357, 2936, 1691, 1631, 1601, 1501, 1453, 1399, 1217, 750, 742 cm^{-1} 。

実施例 103

N - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - [(ビス(フェニルメチル) - アミノ)アセトアミド

実施例71の生成物(0.72g)をベンジルブロマイド0.42g並びにEtOAc 50ml中の過剰トリエチルアミンと混合し、次に蒸気浴上で2時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、残留物をEtOAc中に取り入れ、その溶液を濾過しついで

0.64g (50%)。

元素分析値 ($C_{32}H_{34}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値：	73.14	8.35	6.82
実測値：	73.17	8.47	6.55

IR(KBr) 3277, 2967, 1730, 1678, 1496, 1204, 799 cm^{-1} 。

実施例 105

2 - [(2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ] - 2 - オキソエチル) - (9H - フルオレン - 9 - イル)カルバミン酸、フェニルエステル

実施例94の操作において実施例4の生成物の代わりに適当量の実施例77の生成物をそして2 - メトキシベンゾイルクロライドの代わりに適当量のフェノキシカルボニルクロライドを置換して、実施例94の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量：0.94g (82%)。

元素分析値 ($C_{32}H_{34}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	78.74	6.61	5.40
実測値:	78.87	6.70	5.30
IR(KBr) 3313, 1714, 1701, 1685, 1653, 1507, 1442, 1383, 1202, 744 cm^{-1} .			

実施例 106

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-((((4-(ジメチルアミノ)フェニル)-アミノ)チオキソメチル)(ジフェニルメチル)アミノ)アセトアミド

実施例80の操作においてエチルイソシアネートアセテートの代わりに適当量の4-ジメチルアミノフェニルイソチオシアネートをそして実施例70の生成物の代わりに適当量の実施例4の生成物を置換して、実施例80の一般的手法に従ったところ標記化合物が得られた。全収量: 0.68g (62%)。

元素分析値 (C, H, N, OSとして)

リモル) およびベンズアルデヒド (0.33g, 3.1ミリモル) の溶液を還流下で水の共沸除去を行いながら1時間加熱し、ついで25°Cに冷却した。得られた溶液にラネーニッケル1当量を加え、得られたスラリーを水素 (53psi) 下で25°Cにおいて82分間激しく振とうした。得られたスラリーを濾過し、濾液を濃縮した。得られた油状物をエーテル/ヘキサン (1:1) で摩砕し、得られた沈殿を濾過により集めて標記化合物0.27g (21%) を得た。mp 120~124°C。

実施例 109

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)- α -(フェニルメチル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド

トルエン中に溶解した(S)- α -アミノ-4-(フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド(1.0g, 2.3ミリモル) およびベンズアルデヒド(0.25g, 2.3ミリモル) の溶液を還流下で水の共沸除去を

	C %	H %	N %
計算値:	74.15	6.95	10.17
実測値:	76.21	6.98	8.98
IR(KBr) 3233, 1652, 1539, 1522, 1509, 1362, 702 cm^{-1} .			

実施例 107

1,1-ジメチルエチル-2-[2,6-ビス-(1-メチルエチル)フェニル]-アミノ)-2-オキソエチル)カルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量のN-boc-グリシンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 130~135°C。

実施例 108

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(フェニルメチル)-アミノ)ベンゼンプロパンアミド

トルエン (100ml) 中に溶解した(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)ベンゼンプロパンアミド(1.0g, 3.1ミ

行いながら1時間加熱した。得られた溶液を25°Cに冷却し、次にメタノール (30ml) および過剰の水酸化ホウ素ナトリウムを加え、得られたスラリーを25°Cで2時間攪拌した。得られた混合物に3% H_2O_2 水溶液 (約10ml) を加え、得られた混合物を再び25°Cで1時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水 (2×100ml)、ブライン (1×100ml) で洗浄しついで乾燥し(MgSO_4 で)そして濃縮した。得られた油状物をエーテル:ヘキサン (1:1) で摩砕し、得られた沈殿を濾過により集めて標記化合物0.11g (9.1%) を得た。mp 127~129°C。

実施例 110

(\pm)-1,1-ジメチルエチル-2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチル)メチルカルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量の(\pm)-N-boc-N'-メチルフェニララニンを使用する以外は実施例20の

方法を用いて標記化合物を製造した。mp 90～92℃。

元素分析値 ($C_{21}H_{23}N_2O_2$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	73.94	8.73	6.39
実測値:	73.92	8.52	6.20

実施例 111

(S)-1,1-ジメチルエチル-(2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-フェニルメチル)エチル)メチルカルバメート

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに相当量の(S)-N-boc-N-メチルフェニルアラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を油状物として製造した。¹H NMR(250MHz, $CDCl_3$) δ 7.51(s, 1H), 7.2(m, 8H), 5.07(dd, 1H), 3.43(dd, 1H), 2.98(dd, 1H), 2.90(s, 3H), 2.76(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.08(d, 6H)および1.04(d, 6H)。

実施例 112

記化合物を製造した。mp 118.5～121.5℃。

実施例 114

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((ジフェニルメチル)アミノ)プロパンアミド

アセトニトリル(100ml)中に溶解した(S)-2-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)プロパンアミド(5.0g, 20ミリモル)、ベンズヒドリルプロマイド(5.0g, 20ミリモル)およびトリエチルアミン(2.8ml, 20ミリモル)の溶液を還流下で5時間加熱した。得られた溶液を25℃に冷却しつつで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(300ml)中に取り入れ、水(1×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×100ml)およびブライン(1×100ml)で洗浄し次に乾燥し($MgSO_4$)そして真空中で濃縮した。得られた固形物をエーテル/ヘキサンから再結晶して標記化合物4.77g(57.1%)を微細な白色針状結晶として得た。mp 134～138.5℃。

実施例 115

(S)-[1-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)カルボニル]-3-フェニルプロピル)-カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに相当量の(S)-N-boc-α-アミノ-4-フェニルブタン酸を使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 193～197℃。

実施例 113

(S)-2-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)プロパンアミド

(S)-1,1-ジメチルエチル-(2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-((4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバメートの代わりに相当量の(S)-[2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-メチルエチル]カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステルを使用する以外は実施例22の方法を用いて標

(S)-N-(2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル)-α-フェニルベンゼンアセトアミド

THF(20ml)中に溶解した(S)-2-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)プロパンアミド(1.0g, 4.0ミリモル)およびトリエチルアミン(0.56ml, 4.0ミリモル)の冷却(0℃)溶液に、THF(5ml)中におけるジフェニルアセチルクロライド(0.93g, 4.0ミリモル)の溶液をピペットで滴加した。氷浴を除去し、得られたスラリーを25℃で1時間攪拌した。得られたスラリーをジクロロメタン(200ml)、1N HCl(2×65ml)、ブライン(1×69ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×65ml)および再びブライン(1×65ml)で洗浄しつつで乾燥し($MgSO_4$)そして真空中で濃縮した。得られた固形物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物1.36g(76.3%)を白色固形物として得た。mp 264～265.5℃。

実施例 116

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕エチル〕カルバミン酸、メチルエステル

THF(125ml)中に溶解した(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(4.50g、10.5ミリモル)およびトリエチルアミン(1.75ml、12.5ミリモル)の冷却(0℃)溶液にメチルクロロホルメート(0.97ml、12.5ミリモル)を加えた。得られたスラリーを0℃で1時間攪拌し次に濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル(300ml)中に取り入れ、水(1×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×100ml)およびブライン(1×100ml)で洗浄しついで乾燥し(MgSO₄)そして真空中で濃縮した。得られた固形物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物3.0g(59%)を得た。mp 179~182℃。

実施例 117

(S)-N-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -(ジフェニルメチル)-アミノ)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

(S)-2-アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)プロパンアミドの代わりに適当量の(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミドを使用する以外は実施例114の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 148.5~150℃。

実施例 119

(S)-〔2-〔(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ〕-1-メチル-2-オキソエチル〕メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量のN-boc-N-メチル-(L)-アラニンを使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 108~110℃。

ニル)- α -(ジメチルアミノ)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド

エタノール(100ml)中に溶解した(S)- α -アミノ-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-4-(フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド(3.0g、7.0ミリモル)、30%ホルムアルデヒド水溶液(2.1ml、21ミリモル)および水素化シアノホウ素ナトリウム(0.88g、14ミリモル)の溶液を室温で3時間攪拌し次にインジケータとしてプロモクレゾールグリーンを用いて、1.0N HCl水溶液を加えることにより青緑の終点に維持した。得られた混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチル(300ml)中に取り入れ、飽和炭酸水素ナトリウム(1×100ml)、ブライン(1×100ml)で洗浄しついで乾燥し(MgSO₄)そして真空中で濃縮した。得られた油状物をエーテル/ヘキサンで摩砕することにより結晶化して標記化合物2.3g(72%)を得た。mp 103~107℃。

実施例 118

実施例 120

(S)-〔2-オキソ-1-〔(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル〕-2-〔(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ〕エチル〕カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリン塩酸塩およびトリエチルアミンの混合物の適当量を使用する以外は実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 89~95℃。

実施例 121

(S)-〔1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソ-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ〕エチル〕カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル

N-boc-O-ベンジル-(L)-チロシンの代わりに適当量のN-boc-(L)-トリプトファンをそして2,6-ジイソプロピルアニリンの代わりに2,4,6-トリメトキシアニリン塩酸塩およびトリエチルアミンの混合物を使用する以外は

実施例20の方法を用いて標記化合物を製造した。
mp 89.5~97.5℃。

実施例 122

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((2-ナフタレン)フェニルメチル)アミノアセトアミド

トルエン(10ml)中に溶解したトリエチルアミン(0.6ml、4.2ミリモル)およびアミノ(2-ナフチル)フェニルメタン(1.0g、4.2ミリモル)の溶液にN-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモアセトアミド(1.1g、3.4ミリモル)を加えた。この混合物を還流下で3時間加熱した。冷却しついで濾過した後に、濾液を濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(3:7 酢酸エチル/ヘキサン)により白色の泡状物1.4gを得、それを再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)して生成物1.0g(69%)を白色固形物として得た。mp 146~148℃。IR(KBr) 3248, 2962, 1656, 1507, 1493, 1452, 816, 747, 701 cm^{-1} ; ^1H NMR(250 MHz, CDCl_3)

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-メトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 117~118℃。

実施例 125

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(フェニル(2-チエニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノフェニル(2-チエニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 164~166℃。

実施例 126

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(フェニル(2-ビリジニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノフェニル(2-ビリジニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用

いて標記化合物を製造した。mp 135~136℃。

元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ として)

	C %	H %	N %
計算値:	82.63	7.60	6.22
実測値:	82.32	7.63	5.98

実施例 123

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-プロモフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(4-プロモフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 154~155℃。

実施例 124

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-メトキシフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド

いて標記化合物を製造した。mp 135~136℃。

実施例 127

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((1-ナフタレン)フェニルメチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(1-ナフチル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 149~151℃。

実施例 128

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(ビス(2-ビリジニル)メチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ-ビス(2-ビリジニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 134~135℃。

実施例 129

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-((4-(ジメチルアミノ)フェ

ニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド
 アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代
 わりに適当量のアミノ(4-(ジメチルアミノ)
 フェニル)フェニルメタンを使用する以外は実
 施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。
 mp 116~117℃。

実施例 130

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-((4-ヒドロキシフェニル)フェ
 ニルメチル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わ
 りに適当量のアミノ(4-ヒドロキシフェニル)
 フェニルメタンを使用する以外は実施例122の
 方法を用いて標記化合物を製造した。mp 190~
 192℃。

実施例 131

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-(1-((1-ナフタレニル)エチ
 ル)アミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

て標記化合物を製造した。mp 119~120℃。
 $[\alpha]_D^{25} = +34$ (1.1%, CHCl₃)。

実施例 134

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-((1-フェニルエチル)アミノ)
 アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代
 わりに適当量の(S)-α-メチルベンジルア
 ミンを使用する以外は実施例122の方法を用
 いて標記化合物を製造した。mp 120~121℃、
 $[\alpha]_D^{25} = -36$ (1%, CHCl₃)。

実施例 135

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-(1-(2-メトキシフェニル)エ
 チル)アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わ
 りに適当量の1-(2-メトキシフェニル)エチ
 ルアミンを使用する以外は実施例122の方法を
 用いて標記化合物を製造した。mp 68~70℃。

実施例 136

わりに適当量の(S)-1-(1-ナフチル)エチ
 ルアミンを使用する以外は実施例122の方法を
 用いて標記化合物を製造した。mp 154~155℃。
 $[\alpha]_D^{25} = -8.6$ (1.08%, CHCl₃)。

実施例 132

(R)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-(1-((1-ナフタレニル)エチ
 ル)アミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代
 わりに適当量の(R)-1-(1-ナフチル)エチ
 ルアミンを使用する以外は実施例122の方法を
 用いて標記化合物を製造した。mp 153~155℃。
 $[\alpha]_D^{25} = +8.8$ (1.0%, CHCl₃)。

実施例 133

(R)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-((1-フェニルエチル)-アミノ)
 アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代
 わりに適当量の(R)-α-メチルベンジルアミ
 ンを使用する以外は実施例122の方法を用い

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-(1-(2-ビリジニル)エチル)
 アミノアセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わ
 りに適当量の1-(2-ビリジニル)エチルアミ
 ンを使用する以外は実施例122の方法を用いて
 標記化合物を製造した。mp 99~101℃。

実施例 137

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-
 2-((ビス(4-クロロフェニル)メチルア
 ミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わ
 りに適当量のアミノ-ビス(4-クロロフェニ
 ル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を
 用いて標記化合物を製造した。mp 180~181℃。

実施例 138

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェ
 ニル)-2-((4-フルオロフェニル)フェ
 ニルメチル)アミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わ

りに相当量のアミノ(4-フルオロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 161℃。

実施例 139

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(2-メトキシフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(2-メトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 133~134℃。

実施例 140

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(4-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(4-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 165~

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(3-メチルフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(3-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 119~120℃。

実施例 144

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(2-クロロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(2-クロロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 119~121℃。

実施例 145

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(2-メチルフェニル)フェニル

166℃。

実施例 141

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ-ビス(4-フルオロフェニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 150~151℃。

実施例 142

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(ビス(4-メトキシフェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ-ビス(4-メトキシフェニル)メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 84~85℃。

実施例 143

メチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(2-メチルフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 163~164℃。

実施例 146

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(4-ニトロフェニル)フェニルメチル]アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに相当量のアミノ(4-ニトロフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 177~179℃。

実施例 147

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[[[(ビス(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ]アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代

わりに適当量のアミノ-ビス〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕メタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 144~145℃。

実施例 148

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(3,5-ジメトキシフェニル)フェニルメタンを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 111~112℃。

実施例 149

(±)-3-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸メチルエステル

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量の3-(アミノフェニルメチル)

テル

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量の4-(アミノフェニルメチル)安息香酸エチルエステルを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 139~140℃。

実施例 153

(±)-4-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸

実施例152の生成物をメタノール水溶液中でNaOHにより加水分解して標記化合物を製造した。mp 245~246℃。

実施例 154

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド

アミノ(2-ナフチル)フェニルメタンの代わりに適当量のアミノ(3,5-ジメトキシフェニル)

安息香酸メチルエステルを使用する以外は実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 131~132℃。

実施例 150

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド

実施例149の生成物をLiAlH₄により室温で還元して標記化合物を製造した。mp 57~62℃。

実施例 151

(±)-3-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸

実施例149の生成物をメタノール水溶液中でNaOHにより加水分解して標記化合物を製造した。mp 190~191℃。

実施例 152

(±)-4-(((2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)フェニルメチル)安息香酸エチルエス

ル)(2-メチルフェニル)メタンの代わりに実施例122の方法を用いて標記化合物を製造した。mp 138~139℃。

実施例 155

(±)-2-(アセチル((3,5-ジメトキシフェニル)(2-メチルフェニル)-メチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド

トルエン(20ml)中に溶解した(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(((3,5-ジメトキシ)(2-メチルフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド(0.48g、1.0ミリモル)およびトリエチルアミン(0.1g、1.0ミリモル)の十分に攪拌した溶液にアセチルクロライド(0.08g、1.0ミリモル)を加えた。得られたスラリーを30分攪拌しついで濾過した。それを酢酸エチル(50ml)で希釈し、ブライン(1×50ml)、飽和炭酸水素ナトリウム(1×50ml)および再びブライン(1×50ml)で洗浄しついで乾燥し(MgSO₄)そして濃縮した。シリカゲル(1:1、

酢酸エチル／ヘキサン)でのフラッシュクロマトグラフィーにより白色固形物0.45gを得、それを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して生成物0.33g(64%)を得た。mp 142~145℃。

実施例 156

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-
-(±)-((2,2-ジフェニルエチル)アミノ)ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量の2,2-ジフェニルエチルアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従うことにより標記化合物が得られた。mp 174~176℃。

実施例 157

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-
-(±)-((2-フェニルエチル)アミノ)ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のフェニルエチルアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従う

冷水、飽和炭酸水素ナトリウム、再び水および最後にヘキサンで洗浄した。それを40℃で真空乾燥して標記化合物14.5g(86%)を白色固形物として得た。¹H NMRは標記化合物に一致した。

実施例159の操作においてプロモアセチルブロマイドの代わりに適当量のα-プロモフェニルアセチルブロマイドを置換して、実施例159の一般的手法に従うことによりN-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモフェニルアセトアミドが得られた。

ことにより標記化合物が得られた。mp 120~123℃。

実施例 158

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-
-(±)-(ヘキシルアミノ)ベンゼンアセトアミド

実施例39、工程2の操作においてベンジルアミンの代わりに適当量のヘキシルアミンを置換して、実施例39の一般的手法に従うことにより標記化合物が得られた。mp 110~112℃。

実施例 159

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-
2-プロモアセトアミド

酢酸ナトリウム(15.3g、112.8ミリモル)を含有するアセトン(25ml)および水(25ml)中に溶解した2,6-ジイソプロピルアニリン(10.0g、56.4ミリモル)の十分に攪拌した氷冷溶液にプロモアセチルブロマイド(17.0g、84.6ミリモル)を滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ついで水(100ml)で希釈した。生成物を濾過し、

特許出願人 ワーナー・ランバート・コンパニー

代理人 弁理士 高 木 千



外 2 名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/19		7252-4C
31/235		7252-4C
31/27		7252-4C
31/405	ADN	7475-4C
C 07 C 237/06		7106-4H
237/08		7106-4H
237/12		7106-4H
C 07 D 209/20		7252-4C
213/40		7019-4C

優先権主張 ②1990年7月30日③米国(U S)④557,204

⑦発明者 ウィリアム・ハワード・ロアーク アメリカ合衆国ミシガン州(48104) アンアーバー、グラ
ツドストーンアベニュー2810

⑦発明者 アイラ・サーカー アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、チャ
ーターブレイス3615

手続補正書

7. 補正の内容

平成2年11月19日

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第226830号

2. 発明の名称

A C A T 阻害剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリス
ブレインズ、ティバーロード201

名称 ワーナーランバート・コンパニー

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)
電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高 木 千

5. 補正命令の日付(自発)

6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲および発明の
詳細な説明の欄

1) 特許請求の範囲を別紙のとおり補正します。

2) 第58頁第1行の「二重結合を有する」を「二重
結合を有する、1~20個の炭素原子を有する」と
補正します。

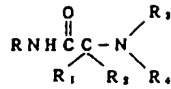
以 上

(外2名)
方 式 査 査
吉川

特許庁

2. 特許請求の範囲

1) 式



〔式中、Rは

(a) フェニル(CH₂)_n-〔ここでnは0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

フェノキシ、

ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

トリフルオロメチル、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有する）、

-NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する）

から選択される置換基1～3個で置換されている〕

であり、

R₁は

(a) 水素、または

(b) 1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

であり、

R₂は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) p-フェニルメトキシベンジル、

-COOH、

-COOアルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有する）、

-NR₁R₂（ここでR₁およびR₂は独立して水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである）

から選択される置換基1～3個で置換されている）、

(b) 1-または2-ナフチル〔これは置換されていないかまたは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

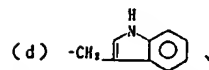
ヒドロキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

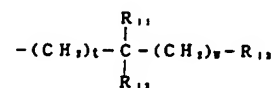
ニトロ、



(e) -CH₂CH₂S(O)₀₋₂CH₃、

(f) フェニル、1-または2-ナフチル〔これは置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチルまたはアミノから選択される置換基1個または2個で置換されている〕、

(g) 下記の基



〔ここでtは0～4であり；wは0～4であるが、ただしtおよびwの合計は5より大きくはなく；R₁₁およびR₁₂は独立して水素または1～6個の炭素原子を有するアルキルから選択されるか、またはR₁₁が水素

である場合には R_1 は R_2 で定義する基から選択されることができ；そして R_1 は1～3個の窒素、酸素または硫黄原子を有する芳香族単環状複素環式基、フェニル、1-または2-ナフチル、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-COOH$ 、 COO アルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、 $-NR_1R_2$ （ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する）または $-CH_2NR_1R_2$ （ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する）から選択される置換基1～3個で置換されたフェニル、1-または2-ナフチルである）

であるか、または

(h) R_1 および R_2 はそれらが結合している炭素

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、

ヒドロキシ、

ベンジルオキシ、

フッ素、

塩素、

臭素、

ニトロ、

トリフルオロメチル、

$-NH-COCH_3$ 、

$-CONH_2$ 、

$-COOH$ 、

$-COO$ アルキル（ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有していて、直鎖状または分枝鎖状である）、

$-CH_2COOH$ 、

$-CH_2CONH_2$ 、

$-NR_1R_2$ （ここで R_1 および R_2 は独立して水素であるか、またはアルキル基の末端炭素が OR_1 基（ここで R_1 は水素、1～6個の炭素

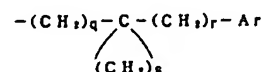
原子と一緒に3～7個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を形成し、

R_2 は

(a) 水素、

(b) 1～20個の炭素原子を有し、飽和であるかまたは1～3の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基



（ここで q は0～3であり、 r は0～2であり； s は2～6であり、そして

Ar は

フェニル、

1-または2-ナフチル、

フェニルまたは1-もしくは2-ナフチル（これは下記の基：

1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、

原子を有するアルキル、2～5個の炭素原子を有するアルカノイルまたはベンゾイルである）で場合により置換されている1～6個の炭素原子を有するアルキルであるか、または R_1 および R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、場合により酸素原子または $-NR_1$ （ここで R_1 は前述の定義を有する）によって中断された5-または6-員環を形成する）、

$-CH_2NR_1R_2$ （ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する）、

$-CH_2OR_1$ （ここで R_1 は前述の定義を有する）、

$-COO$ -アルキル（ここでアルキルは1～6個の炭素からなっていて直鎖状または分枝鎖状であり、その末端炭素は場合により OR_1 基または NR_1R_2 基（ここで R_1 、 R_2 および R_3 は前述の定義を有する）で置換されている）、

$-NH-(CH_2)_n-COO$ -アルキル（ここでアルキル

ルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である)、

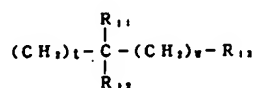
$-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、

$-\text{SO}_2\text{OR}_1$ (ここで R_1 は前述の定義を有する) または

$-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 は1～4個の炭素原子を有するアルキルであるかまたはフェニルである)

で置換されている) である)、

(d) 下記の基



(ここで t 、 w 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は前述の定義を有する)、または

(e) 9-フルオレニル; 塩素、フッ素もしくは臭素でモノ置換またはジ置換された9-フルオレニル; または1-、2-もしくは4-位が1～6個の炭素原子を有する直鎖

(d) $-\text{SO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 はモルホリノ、フェニル、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)、

(e) $-\text{C}(=\text{S})\text{NHR}_1$ (ここで R_1 は飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖; フェニル $(\text{CH}_2)_x$ (ここで x は0～2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、 NR_1R_2 (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル

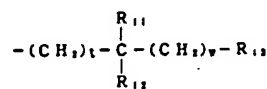
状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ アルキル (ここでアルキル基は直鎖状または分枝鎖状でありかつ1～6個の炭素原子を有する) または $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する) でモノ置換された9-フルオレニルであり、

R_1 は

(a) 水素、

(b) 飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖、

(c) 下記の基

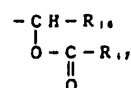


(ここで t 、 w 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} は前述の定義を有する)、

シ、ジフェニルメチル、ニトロ、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_2$ (ここで p は0、1または2でありそして R_2 は水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基1個または2個で置換されている) である)、

(f) $-\text{CO}_2\text{R}_1$ (ここで R_1 は前述の定義を有する)、

(g) $-\text{COR}_1$ (ここで R_1 は R_1 で定義した基から選択されるかまたは塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1～7個で置換されている1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル; 9-フルオレニルメチレン; ピロリジノ; または下記の基:



(ここで R_{14} はフェニルであるか、または1

～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそして R_{11} は1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である)、

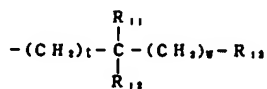
(h) $-\text{CNHR}_{11}$ (ここで R_{11} は前述の定義を有する)、

(i) または R_{11} は水素もしくは1～4個の炭素原子を有する飽和直鎖炭化水素鎖でありそして R_{11} はトリチルである、

(j) 9-フルオレニル; またはフッ素、塩素、臭素、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、 $-\text{NHCO}$ アルキルまたは $-\text{CO}_2$ アルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である) から選択される置換基1～3個で置換されている9-フルオレニル、

を示す場合には R_{11} は R_{12} と同じ意味ではなく; そして R_{11} および R_{12} は同時に置換された9-フルオレニルではない)。

- 2) R_1 が水素である請求項1記載の化合物。
- 3) R_1 、 R_2 および R_3 のうちの2個が水素である請求項1記載の化合物。
- 4) R_1 が下記の基



である請求項3記載の化合物。

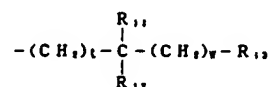
- 5) R_{11} がフェニルであるか、または1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、1～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ アルキル (ここでアルキルは1～4個の炭素原子を有して、直鎖状または分枝鎖状である)、 $-\text{NR}_2R_3$ (ここで R_2 および R_3 は

(k) フェニル; または1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、アミノまたはニトロから選択される置換基1個または2個で置換されたフェニル、または

(l) $-(\text{CH}_2)_p-\text{COOR}_{10}$ (ここで p および R_{10} は前述の定義を有する)、

である)

の化合物またはその薬学的に許容しうる塩 (ただし R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に水素ではなく; R_2 、 R_3 および R_4 の各々は同時に、飽和されているかまたは1～3個の二重結合を有する1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖ではなく; そして R_2 、 R_3 および R_4 の各々が基



水素であるかまたは1～4個の炭素原子を有するアルキル基である) または $-\text{CH}_2\text{NR}_2R_3$ (ここで R_2 および R_3 は前述の定義を有する) から選択される置換基1～3個で置換されたフェニルである請求項4記載の化合物。

- 6) 下記の化合物:

N -(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N -(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

N -(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]- N -(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド;

(±)- N -(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -[(フェニルメチル)アミ

ノ) ベンゼンアセトアミド;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]プロパンアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]-アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(フェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド;

2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミ

-アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)-[(4-メトキシフェニル)アミノ]チオキソメチル)]-アミノ]アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]チオキソメチル(ジフェニルメチル)アミノ]アセトアミド;

N-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-2-メトキシ

ド;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(ジフェニルメチル)アミノ]-アセトアミド;

2-[アセチル(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)アミノ]-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド;

N-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]カルボニル]-グリシン、エチルエステル;

2-[アセチル(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]アミノ]-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アセトアミド;

N-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(フェニルメチル)アセトアミド;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-[(ジフェニルメチル)-[(2-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]

ベンゾアミド;

4-[(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(ジフェニルメチル)アミノ]カルボニル]安息香酸メチルエステル;

N-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-2-(トリフルオロメチル)-ベンゾアミド;

N-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタンアミド;

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-[(N-(ジフェニルメチル)-N-(フェニルアミノ)カルボニル)アミノ]アセトアミド;

N-(2-[(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-4-ニトロベンゾアミド;

N - (2 - ((2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) - 2,5 - ジメトキシベンゾアミド ;

N - (2 - ((2,6 - ジエチルフェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (ジフェニルメチル) ベンゾアミド ;

4 - ((2 - ((2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - (2,2 - ジフェニルエチル)アミノ) - 4 - オキソ酪酸 ;

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - (ビス(フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

N - (2,6 - ジエチルフェニル) - 2 - (((4 - (ジメチルアミノ) - フェニル)アミノ)チオキソメチル)(ジフェニルメチル) - アミノ)アセトアミド ;

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - α - ((フェニルメチル)アミ

フェニル) - 2 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)アセトアミド ;

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((1 - フェニルエチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - ヒドロキシフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - (1 - (2 - メトキシフェニル)エチル)アミノアセトアミド ;

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ビス(4 - クロロフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((2 - メトキシフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

ノ)ベンゼンプロパンアミド ;

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 4 - (フェニルメトキシ) - α - ((フェニルメチル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド ;

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ジフェニルメチル)アミノ)プロパンアミド ;

(S) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - α - ((ジフェニルメチル)アミノ) - 4 - (フェニルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - メトキシフェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - (ジメチルアミノ)フェニル)フェニルメチル)アミノアセトアミド ;

(R) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - メチルフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ビス(4 - フルオロフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)メチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((3 - メチルフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((2 - クロロフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((2 - メチルフェニル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド ;

(±) - N - (2,6 - ビス(1 - メチルエチル)フェニル) - 2 - ((4 - ニトロ - フェニ

ル)フェニルメチル)アミノ)アセトアミド;

$N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - ((\text{ビス}(3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}) \text{メチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド};$

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (((3,5 - \text{ジメトキシフェニル}) \text{フェニルメチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド};$

$(\pm) - 3 - (((2 - ((2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - \text{アミノ}) - 2 - \text{オキソエチル}) \text{アミノ}) \text{フェニルメチル}) \text{安息香酸メチルエステル};$

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (((3 - (\text{ヒドロキシメチル}) \text{フェニル}) \text{フェニルメチル}) \text{アミノ}) - \text{アセトアミド};$

$(\pm) - 3 - (((2 - ((2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - \text{アミノ}) - 2 - \text{オキソエチル}) \text{アミノ}) \text{フェニルメチル}) \text{安}$

$N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - (\pm) - ((2 - \text{フェニルエチル}) \text{アミノ}) \text{ベンゼンアセトアミド}$

である請求項5記載の化合物。

- 7) R_1 が1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルコキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}$ アルキル(ここでアルキルは1~4個の炭素原子を有し、直鎖状または分枝鎖状である)、 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 の各々は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有するアルキルである)または $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (ここで R_1 および R_2 は前述の定義を有する)から選択される置換基1~3個で置換された1-または2-ナフチルである請求項4記載の化合物。

- 8) $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{フ}$

息香酸;

$(\pm) - 4 - (((2 - ((2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) \text{アミノ}) - 2 - \text{オキソエチル}) \text{アミノ}) \text{フェニルメチル}) \text{安息香酸エチルエステル};$

$(\pm) - 4 - (((2 - ((2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) \text{アミノ}) - 2 - \text{オキソエチル}) \text{アミノ}) \text{フェニルメチル}) \text{安息香酸};$

$(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (((3,5 - \text{ジメトキシフェニル}) (2 - \text{メチルフェニル}) \text{メチル}) \text{アミノ}) - \text{アセトアミド};$

$(\pm) - 2 - (\text{アセチル} ((3,5 - \text{ジメトキシフェニル}) (2 - \text{メチルフェニル}) \text{メチル}) \text{アミノ}) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) - \text{フェニル}) \text{アセトアミド};$

$N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) (\pm) - ((2,2 - \text{ジフェニルエチル}) \text{アミノ}) \text{ベンゼンアセトアミド}; \text{または}$

エニルメチル)アミノアセトアミド;

$(S) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (1 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{エチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド}; \text{または}$

$(R) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (1 - ((1 - \text{ナフタレニル}) \text{エチル}) \text{アミノ}) \text{アセトアミド}$

である請求項7記載の化合物。

- 9) R_1 が窒素、酸素または硫黄原子の1~3個を有する芳香族単環状複素環式基である請求項4記載の化合物。
- 10) $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{フェニル} - (2 - \text{チエニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド};$
- $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{フェニル} (2 - \text{ピリジニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド};$
- $(\pm) - N - (2,6 - \text{ビス}(1 - \text{メチルエチル}) \text{フェニル}) - 2 - (\text{ビス}(2 - \text{ピリジニル}) \text{メチル}) \text{アミノアセトアミド};$

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-(1-(2-ピリジニル)エチル)アミノアセトアミド;
である請求項9記載の化合物。

- 11) R₁が基-COR₁₀(ここでR₁₀は1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル; フェニル(CH₂)_x-(ここでxは0および2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR₈R₉(ここでR₈およびR₉は前述の定義を有する)、-CH₂NR₈R₉(ここでR₈およびR₉は前述の定義を有する)、-NH(CH₂)_bPh(ここでbは0または1でありそしてPhはフェニルである)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH₂)_p-COOR₁₀(ここでpは0、1または2でありそしてR₁₀は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖

フェニル)-α-(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ)-4-(フェニルメトキシ)-ベンゼンプロパンアミド;

(S)-α-(3,3-ジメチル-1-オキソブチル)アミノ)-4-フェニルメトキシ)-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ベンゼンプロパンアミド;

(S)-α-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

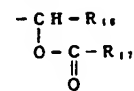
(S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジエチルフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

(S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド;

(S)-α-(アセチルアミノ)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-ベンゼンプロパンアミド;

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(4-クロロ-1-オキ

状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている]; 塩素、フッ素もしくは臭素から選択されるハロゲン原子1~7個で置換されている1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル; 9-フルオレニルメチレン; ピロリジノ; または下記の基



(ここでR₁₁はフェニルであるか、または1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、フッ素、塩素または臭素から選択される1個または2個の基で置換されたフェニルでありそしてR₁₂は1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルである)である)である請求項3記載の化合物。

- 12) 下記の化合物:

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)

ソブチル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド;

(±)-α-(ベンゾイルアミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)ベンゼンプロパンアミド;

(±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(1-オキソフェニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド;

(±)-シス-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-α-(1-オキソ-9-オクタデセニル)ベンゼンプロパンアミド;

2-(アセチル(ジフェニルメチル)アミノ)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-アセトアミド;

N-(2-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-N-(ジフェニルメチル)-ベンゾアミド;
および

(S)-N-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-メチル-

2-オキソエチル)- α -フェニルベンゼン
アセトアミド;

である請求項11記載の化合物。

- 13) R_1 が基-CO $_2R_2$ (ここで R_2 は飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖; フェニル(CH $_2$) $_x$ -(ここで x は0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR $_3$ R $_4$ (ここでR $_3$ およびR $_4$ は前述の定義を有する)、-CH $_2$ NR $_3$ R $_4$ (ここでR $_3$ およびR $_4$ は前述の定義を有する)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH $_2$) $_p$ -COOR $_3$ (ここで p は0、1または2でありそしてR $_3$ は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである) から選択される置換基1個または2個で置換さ

(S)-(1,1-ジメチルエチル)(1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソ-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)エチル)-カルバメート;

(S)-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル)カルバミン酸、フェニルメチルエステル;

(S)-(1-((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;

(S)-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-メチルエチル)カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;

(S)-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)-カルバミン酸、9H-フルオ

レている)である)である請求項3記載の化合物。

14) 下記の化合物:

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバメート;

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-メチル)-2-オキソエチル)カルバメート;

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-オキソ-1-(4-フェニルメトキシ)フェニル)メチル)-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)エチル)カルバメート;

(S)-1,1-ジメチルエチル(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミノ)-1-(1H-インドル-3-イルメチル)-2-オキソ-エチル)カルバメート;

レン-9-イルメチルエステル;

(S)-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(4-(フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバミン酸、9H-フルオレン-9-イルメチルエステル;

フェニルメチル(±)-2-(2,6-ジメチルフェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル)カルバメート;

フェニルメチル(±)-2-(2,6-ジエチルフェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル)カルバメート;

フェニルメチル(±)-(2-(2,6-ビス(1-メチルエチル)-フェニル)アミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル)カルバメート;

1,1-ジメチルエチル(S)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ)エチル)カルバメート;

(2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソ - エチル) - (ジフェニルメチル) - カルバミン酸メチルエステル;

1,1-ジメチルエチル - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル)カルバメート;

(±) - 1,1-ジメチルエチル - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルメチル)エチル)メチルカルバメート;

(S) - 1,1-ジメチルエチル - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニルメチル)エチル) - メチルカルバメート;

(S) - (1 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - カルボニル - 3 - フェニルプロピル) - カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;

(2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)

鎖状の炭化水素鎖; フェニル(CH₂)_x-(ここでxは0~2であり、フェニル環は置換されていないかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル、塩素、臭素、フッ素、トリフルオロメチル、NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する)、-CH₂NR₁R₂(ここでR₁およびR₂は前述の定義を有する)、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、ジフェニルメチル、ニトロ、-(CH₂)_p-COOR₃(ここでpは0、1または2でありそしてR₃は水素であるかまたは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである)から選択される置換基1個または2個で置換されている)である]である請求項3記載の化合物。

16) 下記の化合物:

(S) - N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - α - (((1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル)アミノ) - 4 - フェニル

フェニル)アミノ) - 2 - オキソ - 1 - ((4 - (フェニルメトキシ)フェニル)メチル)エチル)カルバミン酸、メチルエステル;

(S) - (2 - ((2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ) - 1 - メチル - 2 - オキソエチル)メチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;

(S) - (2 - オキソ - 1 - ((4 - フェニルメトキシ)フェニル)メチル) - 2 - ((2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ)エチル)カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル; および

(S) - (1 - (1H-インドル-3-イルメチル) - 2 - オキソ - 2 - (2,4,6-トリメトキシフェニル)アミノ)エチル)カルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル;

である請求項13記載の化合物。

15) R₁が-CONHR₂(ここでR₂は飽和されているか、または1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝

ルメトキシ)ベンゼンプロパンアミド;

(S) - α - (((1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル) - アミノ) - 4 - (フェニルメトキシ) - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - α - (((フェニルアミノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド;

N - (2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル) - α - (((1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル)アミノ)ベンゼンプロパンアミド;

(S) - α - (((フェニルアミノ)カルボニル)アミノ) - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

(S) - α - (((1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル) - アミノ) - N - (2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -([(フェニルメチル)アミノ]カルボニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;

(S)- α -([(ブチルアミノ)カルボニル)アミノ]N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド;

N-([(2-([(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル)(ジフェニルメチル)アミノ)カルボニル)-グリシンエチルエステル;

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([(ジフェニルメチル)-([フェニルアミノ)カルボニル]アミノ)アセトアミドおよび

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-([(フェニルアミノ)-カルボニル)(フェニルメチル)アミノ)アセトアミド

である請求項15記載の化合物。

トアミド; および

(Z)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(9-オクタデセニルアミノ)アセトアミド

である請求項17記載の化合物。

- 19) R_1 が基-SO₂R₁ (ここでR₁はモルホリノ、フェニル、1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルで置換されたフェニル、飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、1~20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である)である請求項3記載の化合物。

- 20) (±)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -([(4-モルフォリニルスルホニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド;
(S)-N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)- α -([(4-メチルフェニル)スルホニル)アミノ]ベンゼンプロパンアミド; および

(S)- α -([(4-メチルフェニル)ス

- 17) R₁が飽和されているかまたは1~3個の二重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状の炭化水素鎖である請求項3記載の化合物。

- 18) (Z)-2-([(9-オクタデセニル)(フェニルメチル)アミノ]-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド;

(Z)-2-([(9-オクタデセニル)(2-フェニルエチル)アミノ]-カルボニル)アミノ-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-アセトアミド;

(Z)-([(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)アミノ)-カルボニル]-9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリアセトアミド;

(Z)-2-([(4-メチルフェニル)スルホニル)(9-オクタデセニル)-アミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセトアミド;

(Z)-2-([(9-オクタデセニルアミノ)-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アセ

ルホニル)アミノ]-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)ベンゼンプロパンアミド、である請求項19記載の化合物。

- 21) N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモプロパンアミド、

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモアセトアミドおよび

N-(2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル)-2-プロモフェニルアセトアミドから選択される化合物。

- 22) 請求項1記載の化合物の有効量および薬学的に許容しうる担体を含有するコレステロール調整用医薬組成物。

- 23) 請求項1記載の化合物の有効量を薬学的に許容しうる担体と一緒にして患者に投与することからなる高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症の治療方法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.